



Dokumentation der Stakeholderkonsultation zum HTA-Bericht "Eisentherapie bei Eisenmangel ohne Anämie"

April 2020

1	Eingegangene Stellungnahmen	2
2	Schwerpunkte der Kritik	2
3	Tabellarische Aufstellung aller Stakeholderargumente und ihrer Würdigung durch Autorenteam und BAG	3
4	Liste der eingeladenen Stakeholder-Institutionen	53

1 Eingegangene Stellungnahmen

Das BAG hat den Berichtsentwurf Ende Dezember 2019 an die in Kapitel 4 aufgelisteten Stakeholder-Institutionen verschickt und bis Anfang Februar Gelegenheit zu einer Kommentierung gegeben. Folgende 10 Institutionen haben eine Stellungnahme abgegeben:

- curafutura
- Interpharma
- MFÄF (Médecins Fribourg - ÄrztInnen Freiburg)
- Pierre Fabre Pharma AG
- santésuisse
- Schweizerische Gesellschaft für Allgemeine Innere Medizin
- SIHO – Swiss Iron Health Organisation
- Vifor SA
- Walliser Ärztesgesellschaft VSÄG – SMVS
- Zürcher Dermatologengesellschaft

Daneben erhielten wir 12 weitere Stellungnahmen von Einzelpersonen, die nicht offiziell eingeladen wurden aber denen der Bericht über Dritte zugegangen war. Diese Stellungnahmen hat das BAG zur Kenntnis genommen, kann sie aber im Rahmen dieser Berichtskonsultation nicht berücksichtigen.

2 Schwerpunkte der Kritik

Neben zustimmenden Kommentaren haben sich kritische Stellungnahmen vor allem auf einige Themenfelder konzentriert, die im Folgenden kurz umrissen werden. Die Erwidernungen des Autorenteams und ggf. ergänzenden Kommentare des BAG sind der tabellarischen Listung aller Kommentare in Kapitel 3 zu entnehmen.

Scoping und stufenweiser Ansatz des HTA

In einigen Kommentaren wurde die stufenweise Entwicklung und Nachvollziehbarkeit der Fragestellungen adressiert. In Bezug auf die Analyse zur Wirksamkeit gab es Fragen zur Zielpopulation und zu Komparatoren, ausserdem wurde die Schnittstelle zur Wirtschaftlichkeitsbetrachtung kritisiert.

Literaturbasis des Berichts

Es wurde bemängelt, dass die systematische Literaturrecherche, die Basis der Wirksamkeitsanalyse war, veraltet sei. Ausserdem wurden einzelne konkrete Studien genannt, die im Bericht zusätzlich hätten berücksichtigt werden sollen.

Ansatz der Wirtschaftlichkeitsbetrachtung

Manche Stakeholder hielten die Wirtschaftlichkeitsbeurteilung in Form eines Kostenvergleichs einer i.v.-Strategie mit einer p.o.-Strategie für unzulässig, da diesem Ansatz die Annahme einer Gleichwertigkeit der beiden Applikationsformen zugrunde läge. Es wurde zum Teil auch eine umfassendere, d. h. nicht auf die obligatorische Krankenversicherung beschränkte Kostenperspektive gefordert.

Modellierung des Kostenvergleichs

Einige Kommentatoren wiesen darauf hin, dass ein primär parenteraler Therapieansatz nicht praxiskonform bzw. nicht mit den Indikationshinweisen der i.v.-Eisenpräparate im Einklang sei. Darüber hinaus wurden einige weitere Details der Modellierung beanstandet.

3 Tabellarische Aufstellung aller Stakeholderargumente und ihrer Würdigung durch Autorenteam und BAG

Stakeholder	Nr.	Kommentar	Antwort CEB/WIG und Änderungsvorschlag	Kommentar BAG
curafutura	1	Grundsätzlich methodisch sauber gemacht, allerdings Mängel beim Einbezug der Literatur sowie bei den Annahmen für die ökonomischen Modelle. Mit Blick darauf, dass das Appraisal in den Eidgenössischen Kommissionen stattfinden wird, möchten wir doch vorschlagen, dass die Assessmentberichte – wenn auch noch keine Empfehlungen – so doch zumindest eine explizite Diskussion ethischer, sozialer und rechtlicher Aspekte (z.B. welches sind OKP-Leistungen, welche Einschränkungen gibt es) beinhalten müssen. Hinweise darauf werden nur anfangs, fast beiläufig gemacht und nicht systematisch aufgearbeitet und dargestellt.	Thanks for the positive appraisal. These points were excluded from the scope. No changes applied.	The new SHK Template includes comments on social-, ethical and organizational aspects, as this is part of the newer HTA reports. For the Iron HTA this was not part of the scope and therefore was not covered in the HTA report.
	2	Die zeitbezogenen Ausschlusskriterien sind zu eng. Die Literatursuche bezieht sich nur auf den Zeitraum bis März 2017. Neuere Literatur wurde nicht miteinbezogen. Dies ist für einen Assessmentbericht mit Publikationsdatum Februar 2020 doch sehr erstaunlich und mit dem lange dauernden Scopingprozess auch nicht zu begründen. So fehlt etwa die Swiss Delphi Study on Iron Deficiency von Nowak et al (Swiss Medical Weekly, Juli 2019), auf welche zumindest in der gesundheitsökonomischen Diskussion und in den Schlussfolgerungen hätte eingegangen werden müssen. u.a. fehlen auch (nur oberflächliche Suche, ohne detaillierte Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien): - Blank et al., Economic burden of symptomatic iron deficiency – a survey among Swiss women, in: BMC Women’s Health (2019) 19:39 - Froessler et al., Treatment of iron deficiency and iron deficiency anemia with intravenous ferric carboxymaltose in pregnancy, in: Archives of Gynecology and Obstetrics 258, 75-82 (2018) - Breyman et al., Diagnosis and treatment of iron deficiency anaemia in pregnancy and postpartum, in: Archives of Gynecology and Obstetrics 296, 1229-1234 (2017) - Percy et al., Iron deficiency and iron deficiency anaemia in women, in: Best practice & Research Clinical Obstetrics & Gynecology, Vol 40, April 2017, p. 55-67 - Govindappagari et al., Treatment of iron deficiency anaemia in pregnancy with intravenous vs. oral iron: a systematic review and meta-analysis, in: Am J Perinatol 2019; 36(04): 366-376	Please see Scoping report, Scope for Clinical effectiveness, Scope for Health Economic Evaluation. Mentioned literature is outside scope. Please note that the search for health economic literature was conducted in April 2018. No resources were available to update the search and the report. The cited references are irrelevant and do not apply to the scope and the target population of this HTA report. No changes applied.	See also No. 32

Stakeholder	Nr.	Kommentar	Antwort CEB/WIG und Änderungsvorschlag	Kommentar BAG
	3	<p>Die verwendete Literatur wurde state of the art ausgewertet (GRADE) und die Ergebnisse auch entsprechend präsentiert. Positiv aufgefallen sind die Scatterplots mit der vergleichenden Darstellung der verschiedenen Studien (figure 25 und 40). Diese veranschaulichen schon optisch, dass die Wirkung der Eisen(intervention) zumindest bei fatigue doch sehr fraglich ist. Die fehlende Evidenz wird nicht deutlich diskutiert, wie sich auch in der Bildung ökonomischer Modelle zeigt.</p> <p>Es fehlen auch (Fortsetzung):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Breymann et al., Diagnosis and treatment of iron deficiency anaemia in pregnancy and postpartum, in: Archives of Gynecology and Obstetrics 296, 1229-1234 (2017) - Percy et al., Iron deficiency and iron deficiency anaemia in women, in: Best practice & Research Clinical Obstetrics & Gynecology, Vol 40, April 2017, p. 55-67 - Govindappagari et al., Treatment of iron deficiency anaemia in pregnancy with intravenous vs. oral iron: a systematic review and meta-analysis, in: Am J Perinatol 2019; 36(04): 366-376 	<p>Thanks for the positive appraisal.</p> <p>Suggested literature is outside scope. No changes applied.</p>	
	4	<p>Bezüglich der Literaturarbeit gilt dasselbe wie oben. Neuere Literatur fehlt. Diese wurde leider auch nicht in die Diskussion mit einbezogen.</p> <p>Grundsätzlich ist die Modellbildung nachvollziehbar. Störend ist jedoch, dass an verschiedenen Stellen auf grosse Einsparungen hingewiesen wird. Diese basieren jedoch auf dem Vergleich von parenteraler Eisengabe als first-line-Therapie mit der oralen Eisengabe. Orale Eisengabe ist jedoch bei den IDNA-Patienten first-line-Therapie. Dies ist in verschiedenen Guidelines klar festgehalten (vgl. u.a. medix-Guideline Eisenmangel von 6/2018). Auch wenn es eine in der Öffentlichkeit sehr aktive Gruppe von Ärzten gibt, welche die parenterale Therapie vorziehen, dürfte diese Strategie doch nur von einer Minderheit befolgt werden.</p> <p>Die gewählte Form der Ergebnispräsentation suggeriert ein sehr hohes Einsparpotenzial (vgl. oben)</p>	<p>The made assumptions were sufficiently justified, the model accounts for uncertainty and reflects the current practice. A model simply based on guidelines recommendation would not reflect the current practice. We relied on experts' opinion when developing the economic model and for the choice of critical input parameters as no published data was available for most parameters.</p> <p>The results reflect the substantial uncertainties underlying relevant model input variables.</p> <p>No changes applied.</p>	
	5	<p>Bezüglich Literatur gilt dasselbe wie oben. Grundsätzlich ist hier auch zu berücksichtigen, dass bezüglich der Literatur zur Bearbeitung der ethischen, sozialen und legalen Aspekte andere Kriterien für die Literaturoauswahl gelten müssen.</p> <p>Eine explizite Diskussion von Ergebnissen zu den ethischen, sozialen und legalen Aspekten</p>	<p>An assessment of the ethical, social and legal issues were outside the scope of the report.</p> <p>No changes applied.</p>	See comment 1

Stakeholder	Nr.	Kommentar	Antwort CEB/WIG und Änderungsvorschlag	Kommentar BAG
		findet im Bericht nicht statt. An verschiedenen Stellen wird etwas darauf eingegangen. Schade ist, dass die beiden oben erwähnten aktuellen Quellen zur Situation in der Schweiz nicht weiter diskutiert wurden. Grundsätzlich ist – da geplant ist, das Appraisal durch die Eidgenössischen Kommission zu machen – zu fordern, dass diese Aspekte in den Assessmentberichten zuhanden des BAG explizit dargestellt werden müssen.		
	6	Zu Punkt 2 «Organisatorisches» ist keine Aussage möglich, da Fragen zu organisatorischen Aspekten fehlen. Es gibt keinerlei Hinweise auf organisatorische Folgen der Eisentherapie bezüglich (z.B. Praxen, Personal, Guidelines, Indikatoren usw.).	«Beurteilung organisatorischer Aspekte» is outside the scope of the report. No changes applied.	See comment 1
	7	Leider fehlen eine abschliessende Diskussion und allgemeine Schlussfolgerungen. In den verschiedenen Kapiteln gibt es wohl Discussions und Conclusions, allerdings jeweils inhaltlich getrennt. Die Leserin muss sich die Schlussfolgerungen selbst zusammensuchen. Dies dürfte die Kommissionen in der Erarbeitung von Vorschlägen zuhanden des Bundesrates stark fordern.	No changes applied.	Overall conclusion are in the executive summary
Interpharma	8	Für uns sind die Methodik des Prozesses sowie die Reduktion auf einen reinen Kostenvergleich ohne Einbezug von wirtschaftlichen Opportunitätskosten respektive potentiellen Mehrkosten von bis zu 80 Mio. Franken nicht nachvollziehbar. So kommen die Verfasser der Studie «Economic burden of symptomatic iron deficiency» (Blank PR, Tomonaga Y, Szucs TD, Schwenkgenks M. 2019) zum Schluss, dass durch Falschdiagnosen bei Eisenmangel direkte medizinische Kosten von CHF 78 Mio. entstehen, da betroffene Frauen anstelle einer Therapie gegen Eisenmangel Psychopharmaka zur Symptombehandlung verschrieben erhalten.	Subject and suggested literature are outside scope. The economic model in the scope was not designed to include opportunity costs. The study design and the perspective (payer) were defined in the scope. No changes applied.	
	9	Wir sind im Weiteren überzeugt, dass es nicht legitim ist, ohne einen konkreten politischen Auftrag oder eine wissenschaftlich fundierte Methodik nach Desinvestitionsmöglichkeiten zu suchen.	We were commissioned by the SFOPH which has a political mandate for HTA. No changes applied.	Die Stärkung von Health Technology Assessment (HTA) ist eine der in Gesundheit 2020 festgelegten gesundheitspolitischen Prioritäten des Bundesrates. HTA ermöglicht eine transparente und evidenzbasierte Entscheidungsfindung, um nicht wirksame und nicht effiziente Leistungen zu reduzieren, die Qualität des Gesundheitswesens zu

Stakeholder	Nr.	Kommentar	Antwort CEB/WIG und Änderungsvorschlag	Kommentar BAG
				<p>erhöhen und die Kosten zu verringern.</p> <p>In diesem Zusammenhang hat der Bund ein HTA-Programm zur Re-Evaluation von bereits von der obligatorischen Krankenpflegeversicherung (OKP) vergüteten Leistungen lanciert, das in den kommenden Jahren schrittweise auf- und ausgebaut wird.</p> <p>Die Grundlage dieses Programms bildet Artikel 32 des Bundesgesetzes über die Krankenversicherung (KVG), wonach medizinische Leistungen, die von der OKP vergütet werden, die Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit (WZW-Kriterien) erfüllen müssen und periodisch nach diesen Kriterien überprüft werden sollen.</p> <p>Der Fokus des Programms zur Re-Evaluation von Leistungen liegt auf der Überprüfung potenziell obsoleter OKP-Leistungen mit dem Ziel der Entfernung aus dem Leistungskatalog oder einer Einschränkung der Vergütungspflicht («Disinvestment»).</p> <p>Das BAG hat ein öffentliches Themeneingabe-Verfahren eingeführt. Mittels eines Themeneingabeformulars können</p>

Stakeholder	Nr.	Kommentar	Antwort CEB/WIG und Änderungsvorschlag	Kommentar BAG
				interessierte Verbände und Personen in einem Jahresrhythmus Themen vorschlagen. Das BAG schlägt ebenfalls Themen vor.
	10	Der Zugang zu einem wirksamen Arzneimittel darf überdies für betroffene Patientinnen nicht lediglich nach ökonomischen Gesichtspunkten eingeschränkt werden, und würde insbesondere die WZW-Kriterien unterlaufen. Für die betroffenen Patientinnen würde dies einen folgenschweren Entscheid darstellen. Schliesslich wies der Report Wirksamkeit und Zweckmässigkeit nach, die Wirtschaftlichkeit wurde jedoch auf einen Vergleich von oralem und parenteralem Eisen reduziert.	The report does not contain any statements to restrict iron therapy. Given the shown effectiveness of iron therapy in iron deficient non-anemic populations it has been decided in accordance with the SFOPH to restrict the economic evaluation to a cost-comparison analysis, rather than a cost-effectiveness analysis (see Scope section 4). No changes applied.	
	11	Der Report weist eine Reihe methodische und prozessuale Schwächen auf. Die grosse Zahl von ad hoc vorgenommenen Änderungen während des laufenden HTA-Prozesses und das Fehlen klarer präspezifizierter Fragestellungen wirft deshalb die Frage nach der Belastbarkeit allfälliger Schlussfolgerungen auf. Aus unserer Sicht kann dem Report lediglich Pilotcharakter zukommen. Zwar können aus der Arbeit durchaus eine Reihe von «Learnings» für potentielle zukünftige HTAs abgeleitet werden. Für weiterreichende Ableitungen und Entscheide insbesondere medizinischer und regulatorischer Art weist der Report jedoch zu viele Unsicherheiten auf. Diese werden im Folgenden aufgeführt.	No changes applied.	Given the complexity of this topic, a stepped approach was developed in order to address the research question in a feasible manner. The rationale has been described in the scope documents 2017 (effectiveness assessment) and 2018 (health economic assessment).
	12	Die Auswahl des HTAs «Eisensubstitution bei Eisenmangel ohne Anämie» wurde im Herbst 2015 ohne nachvollziehbare Begründung vorgenommen. Erst Ende März 2016 wurde ein Beurteilungsrahmen für eine «offizielle Themeneingabe» verschickt, welcher zukünftig als Grundlage für die Festlegung von HTAs dienen soll. Dieses – oder ein Vorläufer dessen – wurde jedoch aufgrund «zeitlicher Dringlichkeit» für das hier kommentierte HTA nicht angewendet. Die Beurteilung wurde also nicht systematisch vorgenommen, was die Themenwahl per se in Frage stellt.	This comment does not refer to assessment issues. To be commented by the SFOPH.	Wie der Bundesrat auf die Anfrage 15.1072 Humbel geantwortet hatte, wurde parallel zur Entwicklung der methodischen und prozeduralen Grundlagen vom Eidgenössische Departement des Innern im Jahr 2015 erste Themen für die Reevaluation direkt festgelegt,

Stakeholder	Nr.	Kommentar	Antwort CEB/WIG und Änderungsvorschlag	Kommentar BAG
	13	<p>Es ist auch nicht nachvollziehbar, warum das BAG 2015 sein erstes HTA mit einem Thema aufgleiste, welches ein Jahr früher in ganz ähnlicher Weise vom Swiss Medical Board bearbeitet worden war¹. Das BAG argumentierte, dass seine Fragestellung eine «umfassendere» sei.</p> <p>Diese Aussage stellt jedoch gleichzeitig eines der Hauptprobleme des Ansinnens dar: Es stellte sich nämlich von Anfang an die Frage, ob die sehr breit angelegte ursprüngliche Fragestellung überhaupt im Rahmen eines HTA sinnvoll bearbeitbar ist.</p> <p>Internationale Erfahrungen weisen darauf hin, dass HTAs dann amlässlichsten Antworten liefern, wenn ihre Fragestellungen klar beschrieben und insbesondere die Patientenpopulation(en) eindeutig definiert sind, die Intervention sowie die relevanten Komparatoren präzise beschrieben und die relevanten gesundheitlichen Outcomes spezifiziert sind. Das aktuelle Resultat zeigt, dass diesem Punkt zu wenig Beachtung geschenkt wurde.</p>	<p>This comment does not refer to assessment issues. To be commented by the SFOPH.</p> <p>We disagree the patient populations are clearly specified as well as the comparators and the outcome.</p>	<p>um einerseits rasch mit der Umsetzung zu beginnen und andererseits erste Erfahrungen zu sammeln, die dann in die Entwicklung des definitiven Prozesses einfließen können.</p> <p>An appreciation of the SMB report was given in the “Scopingbericht BAG 2015” Section 4.</p>
	14	<p>Überraschend ist zudem der mehrfache Zielwandel im Laufe des Planungs- und Scoping-Prozesses.</p> <p>Die grosse Zahl von ad hoc vorgenommenen Änderungen während des laufenden HTA-Prozesses und das Fehlen klarer präspezifizierter Fragestellungen wirft die Frage nach der Belastbarkeit allfälliger Schlussfolgerungen auf.</p> <p>Beispielsweise wurde im Scoping-Bericht «Eisentherapie bei Eisenmangel ohne Anämie» mit Datum vom 14. September 2017 eine von der «Ursprungsfragestellung» aus dem BAG-Scopingbericht 2015 abweichende «Auftragsfragestellung» erarbeitet. Dies sei erforderlich geworden, weil das bereits Ende 2016 mit der Erstellung eines HTA-Berichts beauftragte CEB zwar «das grundlegende methodische Vorgehen entwickelt» habe, wobei sich nachfolgend jedoch «nochmals ein Bedarf für konzeptionelle und inhaltliche Anpassungen im Scoping ergeben» habe.</p> <p>Etwas vereinfacht ergab sich im Verlauf des HTA-Prozesses zum Thema «Eisensubstitution bei Eisenmangel ohne Anämie» ein Zielwandel hin zu einer Reduktion auf eine</p>	<p>See answers for comments 10 and 11.</p> <p>It is correct, that the decision for the type of economic analysis was only taken after the completion of the effectiveness analysis. The SFOPH decided to order a cost minimisation analysis for a comparison of intravenous versus oral iron therapy.</p>	

Stakeholder	Nr.	Kommentar	Antwort CEB/WIG und Änderungsvorschlag	Kommentar BAG
		<p>«Kostenminimierungsstudie», respektive «Kostenvergleich zwischen oral und parenteral verabreichter Eisentherapie». Dabei handelte es sich um eine vergleichsweise triviale Aufgabenstellung, die keinesfalls des Aufwands eines HTA-Prozesses bedurft hätte. Die Änderungen, die aufgrund der neu beziehungsweise anders definierten Komparatoren und der Outcome-Kriterien vorgenommen wurden, gehen weit über eine Konkretisierung des initialen Scopes hinaus und führen zu einer grundlegend veränderten Zielsetzung des HTA-Verfahrens.</p> <p>Hier widerspiegelt sich in dem Sinne die beschränkte Exploration der Machbarkeit im initialen Scoping des BAGs.</p>		
	15	<p>Das Krankenversicherungsgesetz (KVG, Art. 32 Abs. 1) gibt vor, dass die OKP nur Leistungen übernimmt, die der Diagnose oder Behandlung einer Krankheit oder ihrer Folgen dienen (KVG, Art. 25 Abs. 1). Diese Leistungen müssen die Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit (WZW) erfüllen.</p> <p>Zusammen mit den im Scoping genannten, aber vom BAG nicht verbindlich operationalisierten WZW-Kriterien («Arbeitspapier zur Operationalisierung der Begriffe WZW Version 2.0 vom 21. Juli 2011») und dem gleichzeitigen Verweis auf das EUnetHTA Core Model ergibt sich ein ausgesprochen unscharfes Bild des geplanten Vorgehens. Dieses Versäumnis ist wohl auch einer der Hauptgründe für die lange Bearbeitungszeit wie auch die teilweise inkonsistenten Aussagen des vorliegenden Reports.</p> <p>Unsere Mitgliedsfirma Vifor hat mehrmals versucht, Klärung im Hinblick auf die angewandte Methodik und Standards zu erreichen, erhielt aber vergleichsweise vage Antworten.</p>	The assessment team followed the rules set by the SFOPH of this HTA report.	FOPH has explained details of the scoping decisions to Vifor in a face-to-face meeting after publication of the health economic scope.
	16	<p>Zusammenfassend ergeben sich somit eine ganze Reihe problematischer Aspekte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Motivation des BAGs für die Auswahl eines Themas, das erst unlängst in ganz ähnlicher Weise vom Swiss Medical Board bearbeitet worden war, ist schwer nachvollziehbar. Offizielle Beurteilungskriterien für die Durchführung eines HTAs lagen zu diesem Zeitpunkt noch keine vor. • Die sehr breit angelegte ursprüngliche Fragestellung – sowohl des initialen wie auch des überarbeiteten Scopings – war so nicht sinnvoll bearbeitbar. • Der grosse Umfang des Scopings reflektiert so auch das Fehlen einer verbindlichen methodischen Guidance durch das BAG. • Das Fehlen eines hinreichend klar strukturierten Prozesses und eindeutiger Evaluations- 	No changes applied.	See No. 13

Stakeholder	Nr.	Kommentar	Antwort CEB/WIG und Änderungsvorschlag	Kommentar BAG
		<p>kriterien wird verschlimmert durch Änderungen der Ziele des HTAs im Zeitverlauf, welches zuletzt auf eine einfache Kostenminimierungsstudie reduziert wird.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Verweis auf unterschiedliche Methoden und Standards, die fehlende Operationalisierung der WZW-Kriterien im Rahmen eines Arbeitspapiers aus dem Jahre 2011 und der Verweis auf das EUnetHTA Core Modell verunmöglichte eine vordefinierte Vorgehensweise und stringente Argumentation. • Diese Punkte werfen zwangsläufig die Frage nach der Belastbarkeit allfälliger Schlussfolgerungen auf. 		See No. 11
	17	<p>Der vorliegende Report entstand unter der Mitwirkung des Bundesamts für Gesundheit (BAG), des „Instituts für Clinical Effectiveness and Biostatistics“ (CEB) und des „Winterthurer Institutes für Gesundheitsökonomie“ (WIG). Diese Konstellation führt zu inhaltlichen Überschneidungen respektive Lücken in den Prozessschritten und verhinderte einen zugesagten Einbezug der Herstellerin in das Scoping-Dokument als Grundlage für die Auftragsvergabe an Dritte.</p>	See No. 10 and 11.	
	18	<p>So beschreibt beispielsweise der Bericht über die Stakeholderkonsultation zum Scoping des BAGs vom September 2017 die Unterteilung in zwei Phasen: An den Beginn tritt nun ein RCT-basiertes Assessment der Wirksamkeit. Für Indikationen mit belegter Wirksamkeit würden die RCT-Daten (und allfällig erhältliche individuelle Patientendaten) bezüglich diagnostischer und prognostischer Marker analysiert (in der ersten Phase des Assessments). Ein konkretes Scoping für die zweite Phase ist somit noch nicht möglich, weil es von den Ergebnissen der ersten Phase abhängig ist. Dieses Scoping für die zweite Phase wurde jedoch nicht erstellt, respektive ist dies uns nicht bekannt.</p> <p>Weiter referenziert die Economic Evaluation des WIGs vom Juni 2018 zum einen auf den Scoping-Bericht des CEB vom September 2017 und dabei auf die Resultate zur Wirksamkeit:</p> <p>„In this first step, the clinical effectiveness of iron therapy was assessed in comparison to any other non-iron treatment or placebo, irrespective of the route of iron administration. This step was conducted by CEB, and the results are summarized in chapter 2 of this document.“</p> <p>Interessanterweise ist der Bericht des CEB vom September 2017 aber ein Scoping-Bericht. Ein fertiger Assessmentbericht liegt noch nicht vor. Das WIG sucht im Bericht zur ökonomischen Evaluation dann eigens nochmals nach Daten zur klinischen Wirksamkeit und</p>	<p>See no. 10 and 11.</p> <p>The outlined subsequent phases of assessment could not be realized because resources were exhausted by the first phase.</p> <p>Publication of separate reports was not planned, and therefore no findings were published prior to the economic evaluation.</p> <p>No changes applied.</p>	<p>We agree that there were organizational hurdles as the HTA unit within SFOPH and HTA processes were established subsequently after the project had started which has led to several delays. However this should not be mixed up with the discussion of the methodological approach. The 2 phases were described in the scope document by CEB (not in the BAG report). For this see answers to comments 10 and 11.</p>

Stakeholder	Nr.	Kommentar	Antwort CEB/WIG und Änderungsvorschlag	Kommentar BAG
		<p>kommt zum Schluss, dass nicht genügend Evidenz zu klinisch relevanten Differenzen der Wirksamkeit zwischen parenteraler und oraler Eisentherapie bestehe. Daher werde nur eine Kosten-Vergleichs-Analyse erstellt.</p> <p>☒ Insgesamt kann festgehalten werden, dass die Führung des Gesamtprojektes durch das BAG und die Abstimmung zwischen dem CEB und dem WIG nicht optimal verlaufen ist.</p>		
	19	<p>Nach alledem dürfte dieses HTA mit dem Titel «Eisensubstitution bei Eisenmangel ohne Anämie» Einsichten liefern, die als hypothesengenerierend und Forschungslücken/–bedarf aufzeigend interpretiert werden können. Es mag darüber hinaus als Pilotuntersuchung im Rahmen der weitergehenden Entwicklung offizieller HTAs in der Schweiz dienen.</p> <p>Es ist nach den zahlreichen vorgenommenen Anpassungen, Modifikationen und grundlegenden Änderungen jedoch nur schwer vorstellbar, wie die Ergebnisse dieses HTAs eine robuste, nicht angreifbare Basis für harte Entscheide über allfällige Ausweitungen oder Limitationen der Erstattungsfähigkeit einer der untersuchten Therapieoptionen im OKP-Rahmen zu generieren vermögen.</p>	<p>Thanks for the comment.</p> <p>No changes applied.</p>	See No. 18
MFÄf	20	Keine Kommentare, finden alles sehr gut	<p>Thanks for the positive comments .</p> <p>No changes applied.</p>	
Pierre Fabre	21	<p>Der vorgelegte umfassende und aufwändige HTA-Bericht ist gut strukturiert und gibt einen interessanten Einblick in die aktuelle Datenlage (basierend auf RCTs) zur Eisensubstitution bei symptomatischen Patienten mit Eisenmangel ohne Anämie (IDNA). Bei der limitierten Datenlage war die Formulierung aussagekräftiger Konklusionen schwierig. Die Autoren liessen hierbei die notwendige Vorsicht walten und unterliessen konfirmative Aussagen. Die Annahmen, auf denen die gesundheitsökonomischen Analysen (orale vs. intravenöse Eisensubstitution) basieren, sind kritisch zu hinterfragen. Bei den Schlussfolgerungen erscheinen einige Aussagen zum Restless-Legs-Syndrom (RLS) als zu pauschal und nicht konkordant mit den Detailergebnissen. Ethische, soziale und legale Aspekte werden nicht ausreichend adressiert. Dies gilt auch für den Einfluss einer Eisensubstitution auf die Lebensqualität. Letzteres wäre besonders für den Vergleich orale vs. intravenöse Eisengabe interessant.</p>	<p>Thanks for the positive comments.</p> <p>Due to the scarcity of data many input parameters for the economic analysis were based on experts' estimates. The assumptions made in the economic evaluation are transparent and were addressed in univariate and probabilistic sensitivity analyses.</p> <p>Limitations were addressed in the discussion.</p>	

Stakeholder	Nr.	Kommentar	Antwort CEB/WIG und Änderungsvorschlag	Kommentar BAG
			<p>An assessment of the ethical, social and legal issues were outside the scope of the report. No changes applied.</p>	<p>See No. 1</p>
	22	<p>Aufgrund limitierter Daten von RCTs wurde kein Vergleich der Sicherheitsprofile von oraler und intravenöser Eisentherapie durchgeführt. Vielmehr fand ein Pooling der berichteten unerwünschten Ereignisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse statt. Da sich bekanntermassen die Nebenwirkungsprofile von oraler und intravenöser Eisentherapie unterscheiden - v.a. in Bezug auf gastrointestinale Nebenwirkungen - und darüber hinaus bei der oralen Eisentherapie die Nebenwirkungsprofile von Retard- und Nicht-Retard-Formulierungen hinsichtlich gastrointestinaler Nebenwirkungen nicht identisch sind, wäre es wünschenswert gewesen, qualitativ hochstehende Beobachtungsstudien oder Meldungen im Rahmen der Pharmakovigilanz für eine vergleichende Sicherheitsbewertung zu berücksichtigen. Unter Umständen hätte die Berücksichtigung zusätzlicher Datenquellen auch Aussagen über IDNA-Rezidivrat (oral vs. i.v.) ermöglicht, was den Erkenntnisgewinn für praktische Entscheidungsfragen gesteigert hätte.</p>	<p>The clinical effectiveness assessment on benefits and harm for the specific patient populations focused explicitly on evidence from RCTs. Side effects if reported in RCTs were considered and due to the small number of reported events pooled over all RCTs. The comparison of oral vs. iv iron therapy was addressed in specified subgroup analysis. Inclusion of cohort studies was outside the scope and we doubt that we would have identified high quality cohort studies for the target population of this HTA report.</p> <p>No changes applied.</p>	
	23	<p>Die Resultate sind im HTA-Bericht gut dargestellt und geben einen interessanten Einblick in die limitierte Datenlage, wenn der Fokus auf randomisierte kontrollierte klinische Studien gelegt wird. Die Subgruppenanalyse (oral vs. i.v.) für Studien bei Patienten mit RLS ist kritisch zu hinterfragen. Insbesondere die Sinnhaftigkeit der Berechnung eines P-Wertes für den Vergleich (oral vs. i.v.) erschliesst sich dem Leser nicht, wenn man berücksichtigt, dass Studien (und Anzahl an Patienten) mit oralen Eisenpräparaten bei allen Endpunkten stark unterrepräsentiert waren. Die positiven Ergebnisse zur Wirksamkeit werden durch die intravenösen Studien dominiert. Der auf den (irritierenden) P-Wert folgende Satz</p>	<p>Thanks for the positive comment.</p> <p>The comparison of different application forms was a prespecified subgroups analysis. We agree that due to small number of subjects in the trial and the small number of included trials formal assessments for different subgroups</p>	

Stakeholder	Nr.	Kommentar	Antwort CEB/WIG und Änderungsvorschlag	Kommentar BAG
		<p>„Too few RCTs with oral iron administration were available and hence no conclusions regarding oral vs. intravenous iron therapy on RLS treatment response can be made“ hätte genügt. Wie oben ausgeführt kommt die Bewertung der Sicherheit (oral vs. i.v.) zu kurz.</p>	<p>effects lack sufficient power. We have addressed this uncertainty in the discussion.</p> <p>See also response to comment 22. No changes applied.</p>	
	24	<p>Die Methoden der Literatursuche und Bewertung der Literatur entsprechen dem Scoping. Es wäre wünschenswert gewesen, dass zumindest in Szenario-/ Sensitivitätsanalysen weitere Betrachtungsweisen berücksichtigt worden wären (z.B. Kosten-Nutzwertanalyse unter Berücksichtigung der Schnelligkeit mit der klinische Endpunkte erreicht werden und Berücksichtigung von Kosten, die durch Fehlbehandlungen entstehen). Die Methoden der Analyse spiegeln die begrenzte Datenlage wider. Die Annahmen sind allgemein transparent berichtet. In Anbetracht dessen, dass die Ergebnisse der Analyse massgeblich von Annahmen auf Basis breit divergierender Expertenmeinungen beeinflusst sind, wäre es jedoch wünschenswert gewesen, wenn der Bericht Angaben zur Art der Praxis/ Spezialisierung der Experten enthalten hätte. Besonders die Ergebnisse der Budget Impact Analyse sind daher mit grosser Skepsis zu interpretieren.</p>	<p>The economic analysis was defined in the scope. See also our response to comment 8 on opportunity costs for management of depression. We do not share the view that in the presence of both depression and iron deficiency treatment of iron therapy will reduce automatically depression and costs for the treatment of this condition. The present HTA reports could not show that iron treatment relevantly reduced depression scores. Likewise this endpoint could also not be addressed in the IPD. We have repeatedly addressed the scarce input data for the economic models which made reliance on expert opinions necessary. Besides, the included reported RCTs did not monitor when “improvement” for outcomes was reached. Hence, no conclusions can be drawn at what timepoint after treatment initiation symptoms have been reduced to a minor or no problem. No changes applied.</p>	<p>@ «Angaben zur Art der Praxis/ Spezialisierung der Experten»: These details are not published according to the standards of SFOPH HTA section.</p>
	25	<p>Es wäre wünschenswert gewesen, Zugang zu den Excel Modellen zu haben, um eigene</p>	<p>Making the economic models available</p>	

Stakeholder	Nr.	Kommentar	Antwort CEB/WIG und Änderungsvorschlag	Kommentar BAG
		Analysen fahren zu können, da der Zeitrahmen für die Stellungnahme kaum Zeit lässt, die Modelle nachzubauen.	was not intended by the SFOPH. No changes applied.	
	26	Die Beurteilung ethischer, sozialer und legaler Aspekte findet im vorliegenden HTA-Bericht praktisch nicht statt. Es wird lediglich darauf hingewiesen, dass der Umgang mit den zur Verfügung gestellten Daten ethischen und legalen Grundsätzen entsprach. Bei den Limitationen wird ausserdem darauf hingewiesen, dass aus gesellschaftlicher Sicht Produktivitätsverluste relevant sein könnten, diese jedoch nicht untersucht wurden.	An assessment of the ethical, social and legal issues were outside the scope of the report. The perspective (health care payer) for the economic analysis was defined in the scoping report. No changes applied.	See comment 1
	27	Falls der vorgelegte HTA-Bericht dazu führen sollte, dass die Kosten für die intravenöse Eisentherapie einer IDNA nicht mehr erstattet werden, wäre das unethisch, weil eine (erzwungene) orale Eisensubstitution langwierig ist, ungenügend oder nicht tolerabel sein kann und immer auch der Überwachung bedarf. Beim Vorliegen einer IDNA ist es für gewöhnlich mit dem einmaligen Auffüllen der Eisenspeicher nicht getan. Entweder man sucht, identifiziert und saniert den Grund für den Eisenmangel oder es ist eine lebenslange Substitution von Nöten. Hierbei ist die intravenöse Eisengabe der oralen Therapie deutlich überlegen (einmalige Eiseninjektionen vs. 3-Monatszyklen), von den Adhärenzproblemen einer repetitiven oralen Eisensubstitution ganz zu schweigen. Darüber hinaus stellt nicht selten das Krankheitsbild der IDNA den behandelnden Arzt differentialdiagnostisch vor Herausforderungen. Durch eine einmalige Eiseninjektion erhält der Arzt schnell eine Antwort, ob eine IDNA vorliegt oder nicht.	See answer to comment 24. No changes applied.	Aspects of Appraisal are not subject to this stakeholder consultation which refers to the assessment report.
	28	Die Beurteilung organisatorischer Aspekte findet im vorliegenden HTA-Bericht praktisch nicht statt. Die Frage des Impacts auf die Organisation der gesundheitlichen Versorgung wird massgeblich dadurch bestimmt, ob die Kosten für die orale und/oder intravenöse Eisentherapie einer IDNA zukünftig noch erstattet werden oder nicht.	«Beurteilung organisatorischer Aspekte» is outside the scope of the report. No changes applied.	See comment 1
	29	Es ist davon auszugehen, dass bei einem potentiellen Wegfall der Kostenerstattung für die intravenöse Eisentherapie einer IDNA, praktisch alle Patienten mit oralen Eisenpräparaten behandelt werden. Dies hätte organisatorische Auswirkungen, weil orale Eisentherapien langwierig sind und zusätzliche Arztbesuche und Laborbestimmungen zur Folge hätten. Darüber hinaus fällt eine wichtige Behandlungsoption weg, sollte eine orale Therapie nicht ausreichend oder nicht tolerabel sein. Bei einem potentiellen Wegfall der Kostenerstattung für die intravenöse und orale Eisentherapie einer IDNA, ist davon aus-	These are health policy decision and are outside the scope of the report. Whether this HTA report provides sufficient evidence for such decision making has to be rated by health policy decision makers.	

Stakeholder	Nr.	Kommentar	Antwort CEB/WIG und Änderungsvorschlag	Kommentar BAG
		zugehen, dass zukünftig auch kostengünstigere rezeptfreie orale Eisenpräparate (OTC) eingenommen werden. Die Patienten würden also dazu animiert werden, Präparate einzunehmen, für die keine behördenkonformen klinischen Studien durchgeführt wurden. Dies ist umso mehr relevant, als dass Unterschiede zwischen den Formulierungen in Bezug auf die Bioverfügbarkeit nicht ausgeschlossen werden können.	No changes applied.	
	30	Generell liessen die Autoren bei den Schlussfolgerungen - aufgrund der limitierten Datelage - die notwendige Vorsicht walten und unterliessen konfirmative Aussagen. Die Schlussfolgerung zur Wirksamkeit bei RLS, die unabhängig von der Art der Verabreichung sein soll, erscheint uns jedoch nicht konkordant mit den Detailergebnissen (wie oben ausgeführt). Tatsächlich wurden die positiven Ergebnisse zur Wirksamkeit bei RLS vornehmlich nach einer intravenösen Eisengabe beobachtet. Dies sollte in der Arbeit entsprechend dargelegt werden. Offensichtliche ethische und organisatorische Konsequenzen eines potentiellen Wegfalls der Kostenerstattung für die orale und/oder intravenöse Eisentherapie einer IDNA werden nicht diskutiert. Tatsächlich liefert der vorgelegte HTA-Bericht keine Argumente, die die Vergütung einer Eisensubstitution bei symptomatischen Patienten mit IDNA in Frage stellen würde.	The report could not address different treatment effects according to the type of iron therapy for RLS as evidence from RCTs was lacking. «Beurteilung organisatorischer Aspekte» is outside the scope of the report No changes applied.	See comment 1
santésuisse	31	Der Bericht ist übersichtlich aufgebaut und gut lesbar. Die relevanten Fragen werden adressiert und plausibel beantwortet. Bei der Studienauswahl wurde auf eine Unterscheidung zwischen oraler und intravenösen Verabreichung eines Eisenpräparates verzichtet. Diese Vorgehensweise ist nachvollziehbar, geht es doch primär um die Beurteilung der Eisentherapie bei Eisenmangel ohne Anämie im Rahmen der Vergütung durch die obligatorische Krankenpflegeversicherung. Eine Wirkung der Eisentherapie konnte ausschliesslich beim Restlees-Leg-Syndrom bei Erwachsenen sowie bei der Fatigue bei Frauen nachgewiesen werden. Die Qualität der Evidenz ist sehr tief. Die ökonomische Analyse vergleicht die orale mit der intravenösen Eisentherapie. Die Resultat zeigen plausibel, dass die orale der intravenösen Eisentherapie vorzuziehen ist.	Thanks for the positive comments. No changes applied.	
	32	Die PICO-Frage ist nur teilweise nachvollziehbar und plausibel. Die Population besteht aus Personen mit einem symptomatischen Eisenmangel ohne Anämie. Es wird keine labor-technische Einschränkung hinsichtlich der Definition für Eisenmangel ohne Anämie vorgenommen. Dieses Vorgehen ist kritisch zu hinterfragen. Ohne eine einheitliche Definition der Population ist ein Vergleich der Studienresultate problematisch. Bei der Studien-	The procedure was sufficiently described and justified in the scope and the report of this HTA. Thanks for hinting to the systematic	The Cochrane Review Miles 2019 has targeted an IDNA population (with or without clinical symptoms) which is covering most of the Population of interest in our HTA (Adults with func-

Stakeholder	Nr.	Kommentar	Antwort CEB/WIG und Änderungsvorschlag	Kommentar BAG
		<p>auswahl wurde keine Unterscheidung zwischen oraler und intravenöser Zufuhr von Eisen vorgenommen. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar, geht es doch primär um die Wirkung der Eisentherapie in der entsprechenden Indikation. Die Qualität der Evidenz der berücksichtigten Studien wird mit Hilfe des GRADE-Instruments bestimmt, was sehr begrüsst wird. Die Literatursuche ist nachvollziehbar. Neuste Studien sind unter anderen Datenbank ClinicalTrials.org zu entnehmen. Diesbezüglich sollte die systematische Übersichtsarbeit von Miles et al. von Ende 2019 berücksichtigt werden.</p>	<p>review by Miles et al. These Cochrane review was addressing a different question (IV iron vs placebo).</p> <p>No changes applied.</p>	<p>tional or absolute non-anaemic iron deficiency, non-anaemia defined as Hb > 130 g/L for men, >120 g/L for women; iron deficiency defined as ferritin <100 ug/L OR ferritin > 100 ug/L and TSAT <20%). However, pregnant and puerperal women as well as paediatric populations were excluded and only i.v. iron therapy was considered. The search was up to date as of October 2019. In the review's study pool there are only two studies published after 2016 (Van Veldhuisen 2017 and Charles-Edwards 2019). Both included patients with heart failure only and therefore are not eligible for the present HTA. From this comparison it seems unlikely that at least new RCTs on i.v. iron therapy were missed, especially concerning the indications fatigue and RLS.</p>
	33	<p>Die Herleitung der Resultate ist nachvollziehbar. Die relevanten Fragen sind adressiert. Die umfangreiche Subgruppen-Analyse beantwortet relevante Fragen. Eine signifikante Wirkung der Eisentherapie konnte ausschliesslich beim Restless-Leg-Syndrom bei Erwachsenen sowie bei der Fatigue bei Frauen nachgewiesen werden. Relativiert werden diese Resultate durch unterschiedliche Messgrössen der Wirksamkeit in den einzelnen Studien. Zudem ist die Qualität der Evidenz sehr tief. Relevant ist die plausible Aussage, wonach kein Unterschied in der Wirkung zwischen der oralen und intravenösen Verabreichung von Eisenpräparaten nachgewiesen werden kann.</p> <p>Die Überlegungen hinsichtlich der Sicherheit konnten nachvollzogen werden. Das Risiko von schweren Nebenwirkungen bei der Behandlung ist nicht signifikant erhöht. Dennoch gibt es vereinzelt schwere Nebenwirkungen bei der Eisentherapie.</p>	<p>Thanks for the positive comment.</p> <p>No changes applied.</p>	
	34	<p>Die Methodik wird transparent und verständlich dargelegt. Die relevanten Fragen werden</p>	<p>Thanks for the positive comments.</p>	

Stakeholder	Nr.	Kommentar	Antwort CEB/WIG und Änderungsvorschlag	Kommentar BAG
		mit der gewählten Methodik adressiert und beantwortet. Im Zentrum steht dabei ein Kostenvergleich zwischen der oralen und intravenösen Eisentherapie. Berücksichtigt werden dabei die Indikationen Fatigue bei Frauen sowie Restless-Leg-Syndrom bei Erwachsenen. Die Eckwerte des Kostenmodells (Struktur, Anzahl Behandlungszyklen, Zeit-horizont, Kosten, Dosierung etc.) können nachvollzogen werden und sind plausibel.	No changes applied.	
	35	Der Kostenvergleich zwischen der oralen und intravenösen Eisentherapie ist gut hergeleitet und plausibel. Pro Behandlungszyklus ist die intravenöse Eisentherapie (561 Franken) um 379 Franken teurer als die orale Therapie (182 Franken). Alle direkten Kosten (Arzt, Labor, Dosierung, unerwünschte Wirkungen etc.) werden dabei berücksichtigt. Hilfreich ist die diesem Zusammenhang die Sensitivitätsanalyse der Kostenfolgen bei einer Anpassung der Parameter (Rang Nr. 1: Dosierung der intravenösen Therapie; Rang Nr. 2: Dauer der Infusion). Die Analyse der Kostenfolge ist nachvollziehbar. Hilfreich sind die Berechnungen den verschiedenen Szenarien. Die Kosten werden bei einer Reduktion um ein Prozent der intravenösen Eisentherapie zugunsten der oralen Behandlungen um 0.4 Millionen Franken reduziert. Eine konkrete Abschätzung der Kostenfolgen im aktuellen Therapiefeld ist nicht möglich, weil die Prävalenz der oralen Eisentherapie nicht erwähnt wird. Es wird empfohlen diese Lücke zu schliessen.	Thanks for the positive comments. For the budget impact analysis, we assumed that currently 100% of the patients are treated with first-line oral (according to prescribing information) vs. a situation where 75.6% of the patients would be treated with oral iron and 24.4% with parenteral iron. No changes applied.	
	36	Die Schlussfolgerungen sind klar und nachvollziehbar. Die drei Kernaussagen des HTA werden gut auf den Punkt gebracht. 1. Eisentherapie wirkt nur bei Restless-Leg-Syndrom bei Erwachsenen sowie bei der Fatigue bei Frauen (Relativiert werden diese Erkenntnisse in der systematische Übersichtsarbeit von Miles et al. aus dem Jahr 2019). 2. Es konnte kein Unterschied bei der Wirkung zwischen oralen und intravenöser Eisentherapie nachgewiesen werden. 3. Die intravenöse Eisentherapie kostet pro Zyklus 379 Franken mehr als die orale Eisentherapie. Da das HTA aus der Optik der Vergütung durch die OKP durchgeführt wurde, fehlen hier Empfehlungen für eine Einschränkung der intravenösen Eisentherapie. Aus Sicht von Santéuisse sollte die intravenöse Eisentherapie auf eine Zweitlinienbehandlung im Rahmen einer Anpassung der KLV limitiert werden.	Thanks for the positive comments. See our response to comment 32 above. . It is not the goal of the report to make recommendations for restrictions of certain iron applications forms. This decisions have to be made by health policy decision makers. No changes applied.	In an HTA report no appraisal is done and recommendations should not be a part of the HTA report.
SGAIM	37	Wir stellen fest, dass die Ergebnisse des HTAs keine abschliessende Aussage über die Wirksamkeit der Eisentherapie bei nicht anämischen Patienten zulassen. Die Autoren stufen die Evidenzlage der zugrundeliegenden Studien als sehr niedrig ein und die ver-	See comment above. No changes applied.	

Stakeholder	Nr.	Kommentar	Antwort CEB/WIG und Änderungsvorschlag	Kommentar BAG
		wenden ökonomischen Modelle weisen grosse Unsicherheiten auf bzw. basieren auf groben Annahmen. Auf dieser Grundlage ergibt sich eine sehr begrenzte Aussagefähigkeit des HTAs. Aus diesem Grund möchten wir dringend davon abraten, auf dieser Basis Handlungsempfehlungen zu erstellen.		
SIHO_SHK	38	Die Literaturlauswahl ist ungenügend. Aus Sicht der SIHO ist die Auswahl an Studien für die Durchführung einer seriösen Meta-Analyse für ein Eisen-HTA ungenügend. Schon 2015 - zu Beginn des Eisen-HTA - wurde nicht nur von SIHO, sondern auch vom BAG darauf hingewiesen, dass die Datenlage sehr dünn ist. Aus diesem Grund hat die SIHO dem Bundesrat die Praxisstudie Eurofer und die Eisenbox geschickt mit den beiden Büchern von Professor Brüsckke und Doktor Schaub über die Eisentherapie. SIHO hat das BAG 2017 aufgefordert, eine randomisierte Eisenstudie durchzuführen. Die von SIHO präsentierten historischen Eisendaten sowie aktuelle Eisendaten werden im Eisen-HTA nicht berücksichtigt. (www.eurofer.ch, www.swissFer.ch). Das Berner HTA orientiert sich lediglich an denjenigen Studien, die von den Universitäten Basel und Zürich ausgewählt wurden. Diese beiden Universitäten haben aber Berlin (1971) und Basel (1998) übersehen. Sie werden im HTA nicht erwähnt.	First, the selection criteria for studies were clearly presented. The selection process of the literature was reported in a reproducible way. The mentioned SIHO-reports did not fulfill the inclusion criteria. Our assessment is scientifically sound. No changes applied.	Concerning Eurofer/Swissfer data, FOPH has commissioned a scientific advice, which will be published separately.
	39	Die Zweckmäßigkeit (Effectiveness) leitet sich aus der Wirksamkeit (Efficacy) und Wirtschaftlichkeit ab. Die Datenbasis für ein Eisen-HTA ist ungenügend. Im HTA-Bericht kann aufgrund einer ungenügenden Anzahl von statistisch relevanten Studien keine sichere Aussage zur Wirksamkeit gemacht werden. Aus diesem Grund ist auch eine sichere Aussage zur Effectiveness nicht möglich. So gesehen waren die Auswahlmethoden für die Literatur ungenügend. Würden SwissFer (Schaub) und die Iron History (Brüsckke) ernst genommen, sähe es ganz anders aus Fatal ist die Entscheidung beim HTA, dass auf die Beurteilung der Kosteneffizienz verzichtet und nur noch die Wirtschaftlichkeit berücksichtigt wird. SIHO regt an, bei der Auswahl der Literatur auch die Erkenntnisse von Berlin (1971) sowie von SIHO (seit 2006) für das HTA zu berücksichtigen. Das HTA hat Daten sowohl der Vergangenheit als auch der Zukunft der Eisentherapie übersehen. Es gibt ein Eisenskotom	See comment 38. The rationale for the economic analysis was defined in the scoping report. No changes applied.	
	40	Seit 2015 wissen sowohl das BAG als auch die Stakeholder, dass es zu wenige Studien gibt	See comment 38.	

Stakeholder	Nr.	Kommentar	Antwort CEB/WIG und Änderungsvorschlag	Kommentar BAG
		<p>für eine Meta-Analyse als Voraussetzung für ein seriöses HTA. Wie schon mitgeteilt, werden außerdem im HTA wichtige Daten außer Acht gelassen (Berliner Lehrbuch von 1971 und SIHO-Studien seit 2006). Aus diesen Gründen kann die Analyse der Effectiveness und Efficacy nicht aussagekräftig sein.</p> <p>Deshalb hat die SIHO 2017 dem BAG einen Brief geschrieben mit der Bitte, eine randomisierte Studie durchzuführen anstatt eine Meta-Analyse über ungenügende Daten: http://eisenzentrum.org/SIHO-Antwort-an-BAG-2017.pdf</p> <p>Das HTA kommt zum Schluss, dass Eisentabletten günstiger sind und die Wirksamkeit von Infusionen umstritten sei. Beides stimmt.</p> <p>Aber: Die in England publizierte Schweizer Studie SwissFer darf nicht skotomisiert werden. Das BAG muss die Augen öffnen und die Bedeutung der Menstruation als Ursache für den weiblichen Eisenmangel und die Notwendigkeit der intravenösen Eisentherapie begreifen.</p>	<p>No changes applied.</p>	
	41	<p>Die gesundheitsökonomischen Aspekte bezogen sich ausschliesslich auf die sinnlose Frage: Sind Eisentabletten oder Eiseninfusionen teurer? Natürlich sind Infusionen teurer. Stattdessen hätten sich die gesundheitsökonomischen Aspekte die Frage stellen sollen: Wie viele Kosten können eingespart werden, wenn Eisenmangelpatienten mit Eiseninfusionen geheilt werden?</p> <p>SIHO kann mit ihren Daten die Erkenntnisse des Swiss Medical Board von 2014 bestätigen: Eiseninfusionen sind wirksam, zweckmäßig und wirtschaftlich. (www.swissfer.ch).</p> <p>Auf der einen Seite steht nach dem Eisen-HTA eine Meta-Analyse über ungenügende Studien, auf der anderen Seite stehen die nicht beachteten SIHO-Studien Eurofer und SwissFer. SIHO hat eine eigene Methodik entwickelt: Nach einer Eisentherapie fließen die Patientenrückmeldungen systematisch in die Studien ein. Der Gesundheitszustand wird mit dem Ferritinwert korreliert – und dann wird gehandelt, sobald es nötig ist.</p>	<p>See comment 38.</p> <p>Regarding the last statement of the stakeholder (last sentence): “the correlation of ferritin concentration at the end of therapy with clinical symptoms”. We would like to stress that this procedure is in conflict with evidence from the present report.</p> <p>In the IPD in the present report, baseline ferritin concentration was not predictive for improving the objectively measured patient relevant outcome fatigue. If this</p>	

Stakeholder	Nr.	Kommentar	Antwort CEB/WIG und Änderungsvorschlag	Kommentar BAG
			<p>is the case, why should end of therapy ferritin be correlated with fatigue?</p> <p>We have added the ranges for ferritin concentrations at baseline in the summary of the report.</p>	
	42	<p>Wir zweifeln nicht daran, dass eine Behandlung mit Eiseninfusionen teurer ist als eine solche mit Eisentabletten. Die Preise sind im Schweizer Arzneimittel-Kompendium öffentlich einsehbar.</p> <p>Es geht aber nicht um die oben beantwortete Frage. Es geht um die Frage: Wie können Eisenmangelpatienten möglichst kosteneffizient behandelt werden?</p> <p>In der Schweiz wurde die intravenöse Eisentherapie deshalb eingeführt, weil Eisentabletten mehrheitlich unwirksam und schlecht verträglich sind. SIHO arbeitet in ihrer Statistik-Abteilung nicht mit Kostenvergleichen, sondern mit dem Vergleich der Kosteneffizienz, also des Kosten-Nutzen-Verhältnisses. Aus dieser Sicht sind Infusionen den Tabletten signifikant überlegen.</p> <p>Das Kosten-Nutzen-Verhältnis von SIHO berechnet sich so: Zehnmal die Kosten dividiert durch das Quadrat der Erfolgsquote. Je tiefer - desto besser. Damit fahren wir seit 15 Jahren sehr gut (www.h-banking.org).</p>	<p>See comment 38.</p> <p>The suggested way of 'economic evaluation does not adhere to common methods like the use of an ICER.</p> <p>No changes applied.</p>	
	43	<p>Ethische Aspekte Eisenmangelpatienten sollen aus ethischen Gründen das ihnen fehlende Eisen in erster Linie auf die effizienteste Weise erhalten. Alles andere widerspricht dem Eid des Hippokrates, den die Ärzte geschworen haben. Diese Haltung wird in der Schweiz von der Ärzteschaft so praktiziert, während die Argumentation der WHO immer noch auf den Laboraten der Eisenmangelanämie basiert.</p> <p>Soziale Aspekte Betroffen von Eisenmangel sind vor allem Frauen und Kinder. Wenn sie gesund werden, freuen sich auch die Männer, Familie und Freunde.</p> <p>Legale Aspekte</p>	<p>An assessment of the ethical, social and legal issues were outside the scope of the report.</p> <p>No changes applied.</p>	See comment 1

Stakeholder	Nr.	Kommentar	Antwort CEB/WIG und Änderungsvorschlag	Kommentar BAG
		Es ist moralisch (legal) nicht vertretbar, die halbe Menschheit in einem Zustand des Eisenmangels leiden zu lassen und nicht zu behandeln. Aus Sicht der SIHO sollte die Schweizer Eisentherapie globalisiert werden. Deshalb hat sie dem Bundesrat 2019 einen Brief geschrieben: www.eisenbrief.ch .		
	44	Das HTA geht auf die oben genannten Aspekte ungenügend ein. Die Resultate beziehen sich weder auf ethische, noch auf soziale oder legale Aspekte.	An assessment of the ethical, social and legal issues were outside the scope of the report. No changes applied.	See comment 1
	45	<p>Erste Frage: Brauchen Frauen gleich viel Eisen wie Männer, um gesund zu sein? Haben ihre Zellen dieselben Systemanforderungen wie männliche Zellen – beispielsweise für die Energiebildung in den Mitochondrien oder für die Produktion von Hormonen und Haarwurzeln? Könnte es sein, dass sie deshalb erschöpft sind, weil sie im Vergleich zu erwachsenen Männern ein Gramm Eisen weniger „an Bord“ haben – nämlich nur vier statt fünf?</p> <p>Zweite Frage: Ist es Zufall, dass Eisenmangelfrauen genau dann gesund werden, wenn sie das ihnen fehlende Gramm Eisen erhalten? (Die fehlende Menge ist sehr individuell und kann auf www.easyfer.ch online berechnet werden. Sie beträgt bei Schweizer Eisenmangelfrauen durchschnittlich 0.93 Gramm).</p> <p>Weil die Behandlung mit Eisentabletten mehrheitlich versagt, hat die Schweizer Ärzteschaft die intravenöse Eisentherapie eingeführt. Die Krankenkassen bezahlen diese Behandlung, weil sie die WZW-Kriterien erfüllt.</p>	«Beurteilung organisatorischer Aspekte» is outside the scope of the report. No changes applied.	See comment 1
	46	<p>Braucht es überhaupt Studien, um die Frage zu beantworten? Liegt die Antwort nicht einfach naturgemäß auf der Hand? SIHO kann anhand Ihrer Praxisstudien (Eurofer und SwissFer) klar nachweisen, dass Eisenmangelfrauen dann gesund werden, wenn sie gleich viel Eisen haben wie erwachsene Männer. Also brauchen sie gleich viel. Wer es nicht glaubt, soll eine Studie durchführen, die das Gegenteil beweist.</p> <p>Der Ferritinwert liegt bei Frauen im Menstruationsalter und Kindern in der Regel unter 50 ng/ml – in der Problemzone. Sie sind es, die an Eisenmangel leiden. Bei Männern liegt der Wert zwischen 100 und 200 ng/ml – im Optimalbereich. Sobald sich Eisenmangelfrauen und -kinder auch im Optimalbereich befinden, werden die meisten nachhaltig gesund.</p> <p>Dazu gibt es die Schweizer Ärzte und Spitäler - die globalen Pioniere.</p> <p>WHO behauptet trotzdem, dass für Frauen und Kinder ein Ferritinwert von 15 ng/ml genügend, also zumutbar sei. SIHO hofft, dass sich der Bundesrat diesem Irrtum nicht</p>	See reply to comment 38 and 45 No changes apply	

Stakeholder	Nr.	Kommentar	Antwort CEB/WIG und Änderungsvorschlag	Kommentar BAG
		anschließt.		
	47	<p>Das Eisenmangelsyndrom bietet einen spezifischen Rahmen für diverse Symptome, die in den Praxisstudien Eurofer und SwissFer angeführt werden. Im HTA-Bericht wird nur auf die drei Symptome Müdigkeit bei Frauen, ADS bei Kindern sowie Restless Legs eingegangen. Die anderen Symptome wurden ausser Acht gelassen.</p> <p>Wir können der Schlussfolgerung beipflichten, dass definitive Aussagen zur Wirksamkeit, Zweckmäßigkeit und Wirtschaftlichkeit nicht möglich sind aufgrund einer ungenügenden Datenlage. Wir können ebenfalls der Schlussfolgerung beipflichten, dass eine perorale Eisentherapie kostengünstiger ist als eine parenterale. Es fehlt im Bericht jedoch die Untersuchung über das Kosten-Nutzen-Verhältnis der beiden Therapie-Varianten.</p> <p>Die Wortwahl IDNA scheint uns ungeeignet, weil der Begriff nicht aufzeigt, ob Symptome vorliegen oder nicht. Es gibt Eisenmangelpatienten ohne Symptome. Deshalb sprechen wir vom Eisenmangelsyndrom, sobald Eisenmangelsymptome vorliegen – und nicht von IDNA.</p>	<p>The iron deficiency syndrome as defined in Eurofer and Swissfer is not scientifically sound and reproducible and not based on accepted clinimetric methods.</p> <p>In the HTA report all RCTs dealing with different symptoms and iron deficiency were dealt in a systematic way.</p> <p>No changes applied.</p>	
VSÄG	48	Es handelt sich um eine sehr ausführliche Arbeit, leider wurden aber nur alte Studien, einbezogen. Alle Studien neueren Datums wurden ausgeschlossen. Letztendlich sind nur die Studien einbezogen worden, die bereits im Dokument der Grundlage des Auftrags vom BAG zitiert wurden.	<p>See our reply to comment 2.</p> <p>No changes applied.</p>	see also No 2 and No. 32
	49	<p>Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass intravenös verabreichtes Eisen bei einem Zyklus teurer ist als die orale Therapie. Das ist bereits bekannt und auch nicht verwunderlich. Es fehlt der Blick darauf, wie oft die Zyklen wiederholt werden mussten, bis die Patienten beschwerdefrei waren. Die interpretierten Studien zeigen keinen Unterschied im klinischen Erfolg der Therapie – und nur unzureichende Verbesserung nach den beobachteten Zeiträumen (zT nur 4 Wochen für orale Therapie oder nur 2 Wochen nach iV Therapie, was mitnichten dem klinischen Alltag der follow-ups übereinstimmt oder den Empfehlungen für Nachkontrollen resp Wiederholungen von Therapien. Ebenso ist die Dauer der Einnahme z.B. der oralen Therapie länger als 4 Wochen in den meisten Substitutionsprotokollen vorgesehen).</p> <p>Die Grösse der Population der verglichenen Studien ist klein (bei einer solch weit verbreiteten Diagnose wie Eisenmangel sind Analysen auf Basis von unter 1000 Patientin wohl eher fraglich...)</p>	<p>The time horizon for the economic evaluation was one year and considered the fact that some patients may require several treatment cycles.</p> <p>No changes applied.</p>	
	50	Die Frage muss sein, was wirtschaftlich (nicht nur gesundheitsökonomisch sondern auch	The PICO and perspective (health care	

Stakeholder	Nr.	Kommentar	Antwort CEB/WIG und Änderungsvorschlag	Kommentar BAG
		bei Einschränkung der Arbeitskraft der betroffenen) günstiger ist – und wie lange es dauert, bis die Patienten wieder voll einsatzfähig sind im Alltag sowie wie viele Behandlungszyklen dafür benötigt werden. Dazu können aus den Studien gar keine Kenntnisse gezogen werden. Zudem ist es unklar, wie gross überhaupt die betroffene Population ist. Somit ist es recht heikel, mit Zahlen mit einem Range von CHF 3.3-25.0 Million zu spielen. Diese Zahlen sind sicher medienwirksam aber nicht wissenschaftlich objektiv diskutierbar.	payer) for the economic analysis were defined in the scoping report. Furthermore, the uncertainty regarding the target population for the budget impact analysis was addressed in scenario analyses. No changes applied.	
	51	Letztendlich schreiben die Autoren selber, dass es so viele Unsicherheiten gibt (Wirksamkeit der Therapie an sich, Marker zur Prädiktion der Wirksamkeit, Cut-off Werte der Marke, Grösse der betroffenen Population, kalkulierte Differenzen der Kosten variiert um bis zu 60%, ...) dass man keinen politischen Entscheid über Kostenübernahme resp. Einen Entscheid zu einer ausschliesslich oralen Therapie firstline auf einer solch schwachen Basis treffen sollte. Dem schliessen wir uns an.	The report describes the uncertainties, but does not make any recommendations. No changes applied.	
Vifor	52	Vifor Pharma recognizes the accuracy of many of the outcomes of the draft report: <ul style="list-style-type: none"> ☒ Firstly, the report confirms the effectiveness and safety of iron replacement therapy compared to other or no therapy in the three target populations reviewed by the HTA (women with fatigue, restless leg syndrome (RLS), and children with attention deficit hyperactivity disorder ADHD). ☒ Secondly, the report allows readers to rightfully conclude that ferritin level alone is not predictive of the benefit of iron therapy. This is an important finding, and the report could and should be much clearer on this aspect. Optimal diagnosis and therapy of iron deficiency without anemia (IDNA) should still be guided by a comprehensive approach combining laboratory and clinical evaluations. No other interpretation can be drawn from the lack of correlation between ferritin level and treatment benefit in the data presented in the report, as the clinical trial data on which the HTA based its analysis was neither designed nor powered to demonstrate any correlation. 	Thanks for the positive comment. We agree with the ferritin level as inappropriate measure, but we think this point was sufficiently emphasized in the discussion of findings. No changes applied.	
	53	In addition, Vifor Pharma would like to highlight some key limitations in the report that would benefit from being addressed in an updated version: <ul style="list-style-type: none"> ☒ The time elapsed between the literature review informing the report and its assessment is extensive, adding up to more than 2 years. This is well beyond HTA international standards that recommend a maximum time lapse of 6 months between a literature search and its analysis. Moreover, there was no transparency on how the evidence retrieved from 	See response to comment 2. The methods including the searches were clearly presented. We clearly defined the selection criteria for eligible studies. Assessment of the	

Stakeholder	Nr.	Kommentar	Antwort CEB/WIG und Änderungsvorschlag	Kommentar BAG
		<p>the systematic literature review was assessed and how decisions were made based on that evidence, and specifically how the symptomatic patient populations with fatigue and RLS were identified among so many symptoms of iron deficiency that are effectively being treated with parenteral iron.</p> <p>☒ The authors move from a cost-effectiveness assessment to a simple cost comparison, assuming there is no difference in effectiveness between oral and parenteral iron substitution. This assumption is in contradiction with ample clinical evidence that has consistently demonstrated significant differences in effectiveness between the two routes of administration.</p> <p>☒ The cost comparison restricted itself to direct costs pertinent to payers/healthcare insurance companies, without considering the societal and economic burden of iron deficiency, as demonstrated in Blank (2019), where the annual indirect costs resulting from IDNA in Switzerland were estimated to amount to CHF 33 million.</p>	<p>level of evidence of individual studies included into the HTA report is clearly specified. We did not identify other population with IDNA where iron therapy was compared to control or placebo.</p> <p>The study design and perspective (health care payer) for the economic analysis were defined in the scope.</p> <p>See also response to comment 8.</p> <p>No changes applied.</p>	
	54	<p>The budget impact model contains a number of flawed assumptions or procedures, of which the major ones are:</p> <ul style="list-style-type: none"> o The unjustifiable and contradictory assumption that there is no difference in effectiveness between oral and parenteral iron, while at the same time demonstrating a superior effectiveness of parenteral iron in the model. o For cost estimate calculations in the report it is assumed that parenteral iron is always prescribed 1st line. This is in total contradiction with the indication approved by Swissmedic, as well as the terms on which reimbursement for treatment is granted. o An inconsistent approach to costs related to adverse drug reactions: for parenteral iron, these costs were integrated in detail into the model, whereas they were ignored for oral iron. o The sources used to estimate the target population was based solely on two factors: 1) one study by Biétry (2017) that uses only claims data which cannot discriminate patients with or without anemia; and 2) highly diverging opinions of only two experts. <p>We believe that failing to address the above shortcomings would significantly limit the applicability of any findings presented in the report.</p>	<p>See response to comment 4 and 53.</p> <p>The made assumptions were sufficiently justified, the model accounts for uncertainty and reflects the current practice as reported by the clinical experts involved in the HTA. Furthermore. The limitations have been sufficiently addressed in the discussion section.</p> <p>The study design for the economic analysis was defined in the scoping report. In addition, the model does not demonstrate a superior effectiveness of parenteral iron.</p> <p>The PICO for the economic analysis was defined in the scope.</p> <p>Regarding adverse drug reactions: See response to comment 92</p>	

Stakeholder	Nr.	Kommentar	Antwort CEB/WIG und Änderungsvorschlag	Kommentar BAG
			<p>The uncertainty regarding the target population for the budget impact analysis was addressed in scenario analyses. Furthermore, we extensively discussed these aspects in chapter “3.4.4 Limitations”</p> <p>No changes applied.</p>	
	55	The numerous other shortcomings and inconsistencies that we highlighted across the health economic assessment (in addition to the above points an exhaustive list is provided in the subsequent position paper), combined with the fact that the authors themselves acknowledge ‘substantial uncertainty’ in their assumptions raises the question as to the pertinence of basing any form of interpretation or use on this draft assessment.	No changes applied.	
	56	While the systematic literature review (SLR) has adopted the scope described in the published Federal Office of Public Health (FOPH) materials, i.e. to “assess the effectiveness of iron therapy in patient populations having symptoms such as fatigue, depression, RLS, sleep disorders, hair loss, brittle nails, attention deficit hyperactivity disorder, and cognitive deficit that may be suggestive for iron deficiency in the absence of anaemia”, we see methodological weaknesses in the approach adopted:	No changes applied.	
	57	The populations included in the SLR eligibility criteria do not explicitly exclude pregnant population or women with heavy menstrual bleeding even though these populations are clearly suffering from underlying conditions that can give rise to some of the symptoms described in the scoping materials.	No changes applied.	
	58	The SLR gives very little information regarding the methods and results. Therefore there is no transparency on how the evidence has been assessed and how decisions were made based on that evidence. It is entirely unclear how the FOPH finally arrived at two indications from an initial and somewhat arbitrary longer list of 8 indications and specifically how the symptomatic patient populations with fatigue and RLS were chosen from so many symptoms where treatment of ID with parenteral iron is effective.	<p>We don’t agree. Reporting is transparent, complete and structured. As outlined above for all the remaining for iron therapy in IDNA there was no evidence from RCTs.</p> <p>No changes applied.</p>	The SLR search did not make any restrictions concerning symptoms or indications. As a result of the SLR, evidence for effectiveness could only be identified for these two indications. See also answer to No. 120
	59	Assuming the literature searches for evidence in the IDNA review were carried out at	See response to comment 2.	See also No. 32

Stakeholder	Nr.	Kommentar	Antwort CEB/WIG und Änderungsvorschlag	Kommentar BAG
		some stage in 2017, at least 2 years have elapsed since their original completion. HTA international standards recommend a maximum of 6 months.	No changes apply.	
	60	Furthermore, the omission of EMBASE from the SLR goes also against the methodological requirement of the Cochrane approach. Therefore, the omission of literature search in EMBASE in the current report increases the risk of missing relevant data.	This was a pragmatic decision taken together with the SFOPH to optimise use of resources. Medline and EMBASE are largely overlapping. If the stakeholder is aware of relevant RCT we missed, they should provide them. No changes applied.	
	61	The SLR has not included the following studies in RLS and fatigue: a. RLS: Birgegard 2010, Boomershine 2018, Cho 2018, Sloand 2004 b. Fatigue: Fontana 2014, Morrow 1968, Waldvogel 2012	Birgegard 2010 is outside the scope because the underlying reason (regular blood donors) was known and should be treated first (stop blood donating) and second, the population was not symptomatic (only 18% have reported RLS). Boomershine 2018 , Not RLS population, RCT published after systematic search, Fibromyalgia population Cho 2018 , published after systematic search Sloand 2004 , patients with renal disease were excluded Fontanta 2014 , see answer for Birgegard 2010 and fatigue was not inclusion criteria in this RCT Morrow 1968 no RCT Waldvogel 2012 , population not symptomatic (only a subgroup) No changes applied.	
	62	There is no formal attempt to do an evidence synthesis for the clinical effectiveness evidence of iron therapy. This was the original scope of HTA for IDNA. This would seem a	Unclear what is meant here. We did a systematic review on the effectiveness of	

Stakeholder	Nr.	Kommentar	Antwort CEB/WIG und Änderungsvorschlag	Kommentar BAG
		fundamental component of the HTA – so it appears odd that more detailed exploration of the clinical effectiveness evidence base is not provided. Instead the HTA report departed from the original scope of HTA – clinical effectiveness of iron therapy – and concentrated its analysis on “subgroups of trials including patients receiving either oral or parenteral iron” without justification.	iron therapy in IDNA populations where evidence from RCTs was available. The subgroup analysis was clearly specified in the scope (see also previous responses to comments above). No changes applied.	
	63	A formal evidence synthesis between all competitive interventions for ID in the IDNA population of interest – fatigue and RLS, would have been possible. The authors reached the conclusion that indirect comparison analyses were not feasible. Despite that conclusion they proceeded with the baseless assumption that there were no differences in clinical effectiveness between the two comparators. Adding to that mistake, they decided the only possible economic evaluation approach lied in conducting a cost-comparison analysis. However in the model itself - a decision tree model including the two treatment paths over a time horizon of one year the level of effectiveness, measured in terms of “% of successfully treated patients”, is higher in the case of parenteral iron therapy compared to oral iron therapy in both first and second cycles of treatment: 87.5% vs 74.6% and 96.8% vs 85.9% in the first and second cycles, respectively. Moreover, the modelling approach clearly shows that only 2 cycles of treatment are needed to successfully treat patients with parenteral iron therapy and three cycles in the case of oral iron therapy.	Subject outside of scope. The study design of the economic analysis was defined in the scoping report. Furthermore, the success rates for first-line parenteral vs. first-line oral treatment strategies are 87.5% vs. 85.3% after the first cycle and 99.0% vs. 98.9% after two treatment cycles (see chapter 3.3.2). No changes applied.	
	64	In the SLR data regarding the efficacy of iron therapies are pooled at a single time point (week 4). However, studies evaluating iron therapies in RLS and fatigue are often reported at multiple time points per study and from week 8 onwards (Birgegard 2010). Parenteral iron appeared to be more effective than oral therapy in reducing IRLSS scale score from baseline. 4 weeks is a very short time to estimate the efficacy of iron therapies – this fact which is evident also in the cost model developed by CEB where a treatment cycle is 3 month.	See answer to comment 24. The methods have been sufficiently justified. Different trial design, time points for endpoint assessment and different scales used limited the possibility to pool trials. No changes applied.	
	65	The authors of CEB report should have used a model-based meta-analysis approach to model the time course relationship of each treatment in order to gain an insight into the overall pharmacodynamics profile of competing interventions for healthcare policy and decision making.	See reply to comment 64. This was not feasible the design of the trials did not allow for a time to event analysis. No changes applied.	
	66	We agree with the overall assessment that iron therapy is more efficacious and safer	We did not conclude the iron therapy is	

Stakeholder	Nr.	Kommentar	Antwort CEB/WIG und Änderungsvorschlag	Kommentar BAG
		compared to the control group in the IDNA population fatigue and RLS. According to the current report, in patients with RLS (8 RCTs), iron therapy compared to control resulted in a statistically significant reduction of RLS symptom severity and a statistically significant improvement in RLS treatment response. Thus, the current report once more confirms the clinical benefit of iron therapy in patients with RLS, which benefit is recognized in current international guidelines (Allen 2018). It is important to mention that in these evidence-based guidelines intravenous iron therapy is recommended as a 1st line treatment option in particular patients presenting specific laboratory constellations of iron status parameters.	safer. The mentioned guidelines recommends also firstline oral iron, depending on the ferritin concentration. No changes applied.	
	67	The current report also shows that in women with IDNA and fatigue (4 RCTs), iron therapy compared to control statistically significantly improved fatigue severity, improved sub-scores for mental and physical health quality of life and anxiety. Thus, the current report once more confirms the clinical benefit of iron therapy in women with IDNA and fatigue. In addition, intravenous iron provides a more rapid and complete replenishment of iron stores compared to oral iron. In conclusion, both oral and intravenous iron can reduce fatigue severity and intravenous iron can be considered as an effective alternative in patients who cannot tolerate or use oral iron.	No changes applied.	
	68	Vifor Pharma agrees with the report conclusion that in women with fatigue, the ferritin level at baseline is not indicative of the magnitude of fatigue severity reduction. Thus, optimal diagnosis and therapy of IDNA should be guided by a comprehensive approach, combining laboratory value and clinical evaluation.	No changes applied.	
	69	Even though the SLR results clearly highlight differences in adverse events, the report failed to explicitly conclude that oral iron was generally shown to be associated with more gastrointestinal adverse events than parenteral iron or placebo in patients with fatigue, restless legs and children with ADHD.	See reply to previous comments. We did look at the gastrointestinal AE separately, but the results from this HTA report do not support these strong statements. No changes applied.	
	70	The report should have fairly concluded that intravenous iron can be considered an effective alternative to oral iron in patients who cannot tolerate or use oral iron.	This conclusion could only be based on a head-to-head comparison of oral vs iv iron therapy There is no head to head comparison for superiority or non inferiority of parenteral iron therapy com-	

Stakeholder	Nr.	Kommentar	Antwort CEB/WIG und Änderungsvorschlag	Kommentar BAG
			pared to oral therapy. For these reasons no such conclusions were made. No changes applied.	
	71	The results of the report cannot be generalized to a large population comprising RLS, fatigue and ADHD because none of the studies in SLR were specifically in a population who had failed initial oral iron therapy. Few studies reported on prior iron therapy, although a requirement in several studies was that any iron supplementation had to have been stopped for several weeks before recruitment	Prior iron therapy was poorly reported. No changes applied.	
	72	There is inconsistent reporting of outcomes across the included studies both within and between sub-populations. However, these outcomes are often related, e.g. RLS score and International Restless Legs Syndrome Severity (IRLSS) scale score. Related outcomes should be captured in a single coherent analysis. Standardized mean differences can be calculated to assess the efficacy of treatments on a common scale. The standardized mean difference expresses the size of the intervention effect in each study relative to the variability observed in that study. The advantage of this approach is that studies evaluating the same outcome on different scales could be evaluated in a single coherent analysis to identify the most effective intervention on a common scale. The limitation of this approach is that the summary estimates are reported in units of standard deviations rather than clinically meaningful measurement scales.	We disagree, these scales are the same, but they are named differently, no need to standardize. No changes applied.	
	73	A further limitation described in the SLR is inconsistency in the reporting of outcome data in the included studies, with different studies reporting outcome measures at different follow-up times. It is common for evidence synthesis methods to evaluate a single time point per study. However, understanding the time course of treatments is crucial for reimbursement agencies making healthcare policy decisions where different studies and treatments have reported outcomes at different follow-up times. To overcome heterogeneity in the reporting of the trials, a model-based meta-analysis approach can be used to model the time course relationship of each treatments in order to gain an insight in to the overall pharmacodynamics profile of competing interventions for healthcare policy and decision making. To gain an understanding of the best treatment overall, the area under the curve (AUC) for the time-course relationship of each treatment can be calculated. This approach makes full use of all reported data in the original studies, as well as providing a complete overview of the efficacy of competing interventions over time for healthcare	See answer to comment 24. Subject outside of the scope of the systematic review. To do so, uniform endpoint measures would be needed. The treatment cycle were short and most studies did not report multiple endpoint assessments over a longer period of time. No changes applied.	

Stakeholder	Nr.	Kommentar	Antwort CEB/WIG und Änderungsvorschlag	Kommentar BAG
		decision makers.		
	74	The results are generalizable to the broader population of interest: In order to synthesize evidence across different severity scores, it would be necessary to standardize the outcome measure using standardized mean differences. This approach would also allow incorporation of the two excluded studies (Davis 2000, Sloand 2004), which reported different RLS severity scores. Using a standardized mean difference approach would allow a healthcare decision-maker to identify the most effective treatment overall in terms of statistical significance. However, this approach will lose clinical interpretation in terms of clinically meaningful difference between interventions. It is therefore important to explore the efficacy of interventions within subgroups of the population with the same outcome.	<p>The mentioned publication by Davis 2000 did not report numbers, hence no numbers were extracted, and therefore it was not pooled.</p> <p>See also response to comment 61.</p> <p>We don't agree with the interpretation of SMD. This statement contradicts what was said by the stakeholder in comment 72. Original scales are easier to interpret, also for decision makers.</p> <p>No changes applied.</p>	
	75	A further limitation is that information regarding the efficacy of iron therapies are pooled at a single time point (week 4). As identified in the SLR, studies evaluating iron therapies in the population of interest are often reported at multiple time points per study. It is notable that the results of the direct ("head-to-head") trial (Birgegard 2010) evaluating oral iron versus parenteral iron up to week 4, from week 8 onwards, parenteral iron appeared to be more effective than oral therapy in reducing IRLSS scale score from baseline. Thus suggesting that there may be a longer term effect of parenteral iron compared to oral iron therapy. For this reason, a network meta-analysis model incorporating multiple time points and evaluating area under the curve over time, would be the most appropriate form of analysis to assess the overall clinical efficacy.	<p>The number of more uniform and multiple measurement points in individual trials limited the evaluation of the effectiveness of iron therapy over time.</p> <p>Head-to-head comparisons were outside scope of clinical effectiveness part.</p> <p>No changes applied.</p>	
	76	Vifor Pharma agrees that the report cannot be used to draw any conclusion regarding the effectiveness of oral vs. intravenous iron therapy in improvement of RLS and of fatigue, as the authors themselves report. In conclusion, the current report does not provide a basis for a reliable conclusion on differences in effectiveness of oral vs. intravenous iron therapy in treatment of fatigue and RLS related to IDNA. However, in the subsequent modelling approach, which uses published references and expert opinion, parenteral therapies exhibit higher levels of efficacy compared to oral therapies in both first and second cycle of treatment.	No changes applied.	

Stakeholder	Nr.	Kommentar	Antwort CEB/WIG und Änderungsvorschlag	Kommentar BAG
	77	<p>The authors mention that a significant “placebo effect” was observed in the trials reporting on fatigue severity and on RLS severity. However the statement is lacking the clinical context, as in treatment of RLS, a placebo effect is expected because of the subjective nature of the assessment of RLS symptoms (Silva 2017). Thus, it might be challenging to assess the practical relevance of the reported placebo effect in RLS in a balanced way without considering the nocebo effect, nocebo information is completely lacking in the current report. Also in treatment of fatigue, a substantial placebo effect may be associated with the emotional component of fatigue (Favrat 2014). Moreover, in studies with intravenous treatment the intravenous administration route itself may represent an important contributing factor. The impact of patient expectations, associative learning and cognitive factors on the placebo response may result in neurobiological phenomena constituting the basis for placebo-dependent improvement of fatigue and of other conditions (Favrat 2014, Vits 2013).</p>	<p>The sentences on placebo effect in the report was revised in the report.</p>	
	78	<p>Furthermore, the report fairly concluded that independently of the observed placebo effects, the current report reveals a statistically significant and clinically meaningful benefit of iron therapy in reduction of the severity of both RLS and fatigue, which is an important finding for evidence-based decision making.</p>	<p>Our formulation was a little weaker. No changes applied.</p>	
	79	<p>The economic evaluation was reduced to a cost comparison of oral vs. parenteral treatment, approach which falls short of the international standards for HTA economic evaluation. This approach also departs from the original stated problem that FOPH has included in the scoping materials which was the assessment of iron treatment in IDNA patients.</p>	<p>See replies to previous comments. No changes applied.</p>	
	80	<p>The results of SLR are also not supportive of a cost comparison of oral vs. parenteral iron in women with fatigue and RLS patients. The results of SLR revealed no health economic studies in IDNA population of interest on which a model could be build. Instead the model is based on a claims database that does not differentiate between anemia and iron deficiency. Moreover it wrongly includes all anemic patients with chronic diseases despite the fact that these patient populations were specifically excluded from the scope of the HTA.</p>	<p>The study design of the economic analysis was defined in the scope. The cost-comparison model is not based on a claims database, but on different data sources as described in chapter 3.2.3. However, we agree that the target population for the budget impact analysis was based on Biétry et al., 2017 who used claims data. As described in chapter 3.2.5.1 we considered the fact that Biétry et al., 2017 estimated the use of iron</p>	

Stakeholder	Nr.	Kommentar	Antwort CEB/WIG und Änderungsvorschlag	Kommentar BAG
			therapy and we tried to estimate the relevant share for this HTA based on expert opinion. As expert opinions substantially differed, we estimated different scenarios that reflect the uncertainty underlying the size of the target population for the budget impact analysis. No changes applied.	
	81	Furthermore the model is based on a 1st line treatment with parenteral irons. This contradicts the indication approved by Swissmedic, as reflected in the Summary of Product Characteristic (SmPC) for parenteral iron, and is unjustified. Two clinical opinion that while varied (25% vs. 78%) were also enlisted to estimate the first line treatment with parenteral iron for IDNA. The wide variability of clinicians' opinion should have immediately invalidated their input in the BIM.	See response to comment 4. No changes applied.	
	82	The main objections to the BIM methods are listed below: 1. Any HTA uses as a starting point the indications as they are spelled out in SmPC. Based on that, parenteral iron is clearly 2nd line to oral iron. Exception are patients when oral iron is not indicated or it cannot be used. Instead the BIM approach compared the intervention of a 1st line parenteral iron therapy with a 1st line oral therapy. Reasons for this approach would be some expert opinion (2 experts) indicating that sometimes the parenteral iron therapy is chosen as the first line. This arguments is too weak and not evidence based (2 experts opinion whose estimation greatly differs are not reliable and should not be used in the BIA).	The PICO was defined in the scope. No changes applied.	
	83	2. The report mentions that the decision tree used for oral vs. parenteral treatment comparison reflects the clinical practice in Switzerland. This is not consistent with the population assumptions build in the model, as the model considers that the patients are either treated with oral or with parenteral iron (equal probabilities). Clinical judgement of the HCP based on symptoms and lab values, will lead to correct prescription of the iron treatment choice, rather than a simple cost analysis comparing 2 iron preparations that are not direct competitors. The economic evaluation should have positioned parenteral iron as 1st line (where oral is unsuitable) or second line where oral iron is not effective.	See response to previous comments. No changes applied.	
	84	3. An economic evaluation focused only on costs is not appropriate and will not provide	The economic evaluation was defined in	

Stakeholder	Nr.	Kommentar	Antwort CEB/WIG und Änderungsvorschlag	Kommentar BAG
		relevant evidence to inform decision making in this HTA. The cost comparison tells the decision maker nothing about whether iron therapy in general is cost-effective use of healthcare resources.	the scope. See also reply to previous comments. No changes applied.	
	85	4. The BIA was based on the results from the cost-comparison analysis, epidemiologic data available for Switzerland and expert opinions. We will show that all these data sources are sources of great uncertainty making the model unsuited for any health care decision making.	We agree that there is substantial uncertainty. Uncertainty was addressed in univariate and probabilistic sensitivity analyses and discussed in chapter 3.4. See also reply to previous comments. No changes applied.	
	86	5. As the SLR was done in March 2017, the publication on economic burden of symptomatic iron deficiency (Blank 2019) was not included with its costs of misdiagnosis and the iron deficiency-related economic burden i.e. days of sick leave from productivity losses on the labor market for the Swiss population	See response to comment 8. The PICO and perspective for the economic evaluation was defined in the scope. No changes applied	
	87	6. The report stipulates that according to the advising clinical experts, clinical practice in Switzerland shows that parenteral iron therapy is potentially chosen as 1st line therapy, meaning that oral iron therapy was not tried first although it would have been indicated. This assumption is not in accordance with the SmPC, and there is no information how the clinical experts came to this conclusion and on which data their conclusion was based. To estimate the probabilities within the decision tree the CEB report authors mention that "in case of a lack of RCT-based, population-specific (IDNA) probabilities, data from another population were adopted and that these probabilities are the same for IDNA and IDA patients" (details see 2041 Appendix 5.4). This assumption is not evidence based especially considering that the endpoints of the study with different population differ.	See reply to previous comments. No changes applied.	
	88	7. The choice of a cost comparison analysis assuming no differences in effectiveness. Here the CEB report shows a bias approach against parenteral iron: even though no head-to-head clinical studies comparing parenteral versus oral iron therapies in the two target populations (IDNA patients with symptomatic fatigue or with RLS) were found, the authors reached the conclusion that indirect comparison analyses were not feasible and proceeded with the baseless assumption that there were no differences in clinical effectiveness between the two comparators and the only possible economic evaluation approach lied in conducting a cost-comparison analysis.	The economic evaluation was defined in the scope. See also answer to comment 21. No changes applied.	
	89	8. However in the model itself - a decision tree model including the two treatment paths	See response to comment 63.	

Stakeholder	Nr.	Kommentar	Antwort CEB/WIG und Änderungsvorschlag	Kommentar BAG
		over a time horizon of one year the level of effectiveness, measured in terms of “% of successfully treated patients”, is higher in the case of parenteral iron therapy compared to oral iron therapy in both first and second cycles of treatment: 87.5% vs 74.6% and 96.8% vs 85.9% in the first and second cycles, respectively. Moreover, the modelling approach clearly shows that only two cycles of treatment are needed to successfully treat patients with parenteral iron therapy and three cycles in the case of oral iron therapy.	No changes applied.	
	90	9. We agree that the conclusion of higher relative levels of effectiveness for parenteral iron therapies, which is extracted from the decision tree model, is in line with the general perception of physicians in routine clinical practice in Switzerland.	No changes applied.	
	91	10. Even though the authors are aware of the products SmPC when they explicitly make reference to the prescribing information in Switzerland of Ferinject®: “Parenteral iron therapy is indicated in patients where oral iron therapy was not effective or not tolerated, or in patients where oral iron therapy is contraindicated”, they still position parenteral iron as 1st line treatment, ignoring fundamental premise of a conventional and sound HTA, without providing a valid reason: “Reasons for 1st line parenteral therapy mentioned by the experts are diverse and may derive from the supply (physician) or the demand (patient) side”. Vifor Pharma strongly believes that by ignoring the therapeutic indication of parenteral therapies in Switzerland, the HTA is distorted and it significantly affects the objectivity of the discussion and the legitimacy of the results.	See response to comment 82.	
	92	11. Bias in estimating the adverse events between parenteral and oral therapies: In the structure of the decision tree illustrating the parenteral iron therapy pathway a thorough specification of related adverse events is made. While for parenteral iron treatment the AE are categorized and estimated, even the bulk of patients experiencing adverse events (27.6%) are affected by mild/moderate HSR and most of those patients achieve treatment success. On the contrary, in the case of oral iron therapy the decision tree indicates that 12.2% of patients initiating oral iron therapy will experience adverse events with the consequence of interrupting treatment and switching to parenteral therapy during the first cycle of treatment (first 3 months). The authors indicate that: “According to the clinical experts advising this project, the reasons are mainly gastrointestinal side effects and nausea”. However, they also admit that among them there are mild/moderate HSR. Unlike the “Mild/Moderate HSR” related to parenteral iron therapy, the adverse events associated to oral iron therapy actually impact treatment success. However, the cost of	The mild/moderate HSR of parenteral iron treatment are modelled in such a way they do not affect treatment success (i.e. they have the same probability for treatment success as patients with no relevant side effects; see chapter 3.2.2.3 for details). However, as the mild/moderate HSR occurs during infusion, we assumed that additional 5 minutes of physician consultation and additional 15 minutes of surveillance would be required (see Table 26). Some patients interrupt oral therapy	

Stakeholder	Nr.	Kommentar	Antwort CEB/WIG und Änderungsvorschlag	Kommentar BAG
		these adverse events are not computed; and as a consequence, do not impact the final average cost per successfully treated patient with oral iron therapy. Vifor Pharma would like to challenge such an inappropriate and inconsistent approach of dealing with adverse events for each therapy. Certainly, by computing also the cost of adverse events associated to oral iron therapy, which affects 12.2% of patients, the difference in costs between the two treatment strategies would be reduced.	during the first cycle of treatment and are switched to parenteral treatment. These patients incur all costs related to parenteral iron therapy (including costs for GP visit required for infusion and costs for mild/moderate HSR) and it was assumed that no additional GP visit to the one required for the infusion would be required. No changes applied.	
	93	12. Wrong source used to estimate the patient population: The retrospective descriptive study of Biétry (2017) was used as a source of estimations for BIA. This particular source may not be sufficiently reliable for the purposes of the actual report, which specifically focused on iron treatment in IDNA, whereas the study of Biétry (2017) encompassed records of iron therapy in general i.e. both in IDNA and in iron deficiency anemia. Moreover, the records used in the Biétry (2017) do not provide information on the reasons for initiation of intravenous iron therapy e.g. ineffectiveness or poor tolerance of oral iron treatment, neither on the prevalence of initiation of parenteral iron therapy without prior oral iron supplementation. Thus, the extrapolation of data from Biétry (2017) for modelling of iron therapy for IDNA bares a considerable risk of erroneous assumptions.	See response to comment 80. No changes applied.	
	94	13. The estimated probability of experiencing a mild/moderate hypersensitivity reaction (HSR) for patients under parenteral iron therapy amounts to 27.6%. This assumption is largely exaggerated. According to the Swiss SmPCs of the parenteral iron preparations available in Switzerland during the elaboration of the current report (i.e. Ferinject and Venofer) the frequency of such reactions is 0.1-1%. Moreover, the estimated prevalence of severe HSR in the present report is 0.5%, which is 5-50 times higher as the prevalence stated in the SmPC of Ferinject approved in many European countries (i.e. 0.01-0.1%). Thus, the prevalence and the potential consequences of hypersensitivity reactions associated to parenteral iron are largely overestimated and unrealistic.	The mild/moderate HSR probability for parenteral iron stems from Favrat et al., 2014. Details are described in chapter 5.8. No changes applied.	
	95	14. The oral iron therapy decision tree identifies the actual positioning of parenteral iron therapies according to the label. The modelling approach applied in the CEB report not only informs about higher levels of effectiveness of parenteral iron therapy in comparison	The budget impact analysis tries to address the expected changes in health care spending, if parenteral iron would	

Stakeholder	Nr.	Kommentar	Antwort CEB/WIG und Änderungsvorschlag	Kommentar BAG
		<p>to oral iron therapy throughout the entire treatment pathway, but also sheds light on the actual positioning of parenteral iron therapies. In short, the authors use three published references to estimate the probability of completing first oral iron therapy of 87.8%, 84.5% and 91% base case value, lower and upper bounds, respectively (Suominen 1998, Zaim 2012, and Paesano 2010). The authors infer that 12.2% of patients initiating oral iron therapy will interrupt treatment and switch to parenteral iron therapy within the first cycle of treatment (first 3 months). We strongly believe that the modelling approach illustrating the treatment pathways associated to the routine clinical practice in Switzerland, is the main source and key point of reference for feeding the budget impact model. In this sense, we cannot come to terms with the assumption in the BIA that 100% of those patients are receiving 1st line parenteral therapy in Switzerland. Rather, we propose to stick to the modelling approach and select the figure of 12.2% which becomes 6.1% for the two cohorts in the two decision trees.</p>	<p>be recommended as first-line therapy instead of oral iron. In the base case of the budget impact analysis, we assume that currently 0% of the patients are treated with first-line parenteral iron and compare it to a situation in which 24.4% (see chapter 3.2.5.2 for details) of the population would be treated with first-line parenteral iron. The scenario in which 100% of the patients would be treated with parenteral iron as first-line therapy was described as “extreme scenario”. In Table 33, we further report the budget impact of increasing first-line parenteral iron by 10%.</p> <p>No changes applied.</p>	
	96	<p>15. The results of the budget impact model are very sensitive to three parameters. In turn, the three parameters are subject to substantial uncertainty and/or affected by questionable assumptions. The three parameters are: a) cost difference between parenteral and oral iron therapies, b) estimation of the target population (IDNA patients with fatigue or RLS), and c) % of patients treated with parenteral iron in 1st line of treatment. As far as the two first parameters are concerned, the authors clearly stated that: “Considering the uncertainty regarding the size of the target population and the uncertainty in the cost difference between the two strategies these additional costs were estimated to vary between CHF 3.3-25.0 million”. The off-label use of parenteral iron therapies in 1st line accounts for the third source of uncertainty since that use is based upon assumptions. We believe that the combination of three sources of substantial uncertainty and the assumption of off-label use BIA.</p>	<p>We agree that there is substantial uncertainty underlying the budget impact analysis. However, the uncertainty was addressed in scenario analyses and also discussed in chapter “3.4.4 Limitations”.</p> <p>No changes applied.</p>	
	97	<p>16. The estimation of the target population (IDNA patients with fatigue and RLS) is based on questionable sources of information. The target population is a key parameter in any budget impact model. The authors explicitly admit that this parameter is one of the main</p>	<p>See response to comment 80.</p> <p>No changes applied.</p>	

Stakeholder	Nr.	Kommentar	Antwort CEB/WIG und Änderungsvorschlag	Kommentar BAG
		<p>sources of substantial uncertainty in the results. To start with, apart from the use of local statistical data (Federal Statistical Office) to identify the Swiss population over 18 years old and the discrimination according to gender, the authors use a single epidemiological study by Biétry (2017) to estimate the prevalence of treated iron deficiency patients disaggregated by gender.</p> <p>a. Biétry (2017) used claims data for the analysis: Claims database does not give information on clinical parameters or comorbidities of the patients, thus the study may have included anemic patients, chronically diseased patients (diabetes, CKD, GI, cancer and HF) with anemia as well, therefore the patient population could be chronically overestimated.</p> <p>b. Secondly, the procedure to calculate the prevalence of treated IDNA patients with fatigue or RLS was based upon expert opinion of 4 clinicians. According to the authors: “Two experts felt not comfortable to give any estimations and the estimations given by the other two experts varied widely”. The variation was such e.g. % of iron deficiency patients treated for IDNA varied from 25% to 78%, that the authors used a mean scenario.</p>		
	98	<p>17. A number of specific aspects in the budget impact analysis conducted by the Swiss HTA body may not be aligned with the principles of good practice (ISPOR BIM Good Practice II Task Force). These aspects are as follows:</p> <p>a. a) Use of expert opinion; b) Off-label uses of the intervention; and c) Costs of managing side effects or complications. The guidance of good practice developed by ISPOR II Task Force (Sullivan 2014) clearly indicates that: “Data sources for the BIA should include published clinical trial estimates for the efficacy and safety of current and new interventions. Other data sources include the use of published data, well-recognized local or national statistical information, and, in special circumstances, expert opinion”.</p> <p>b. In contrast with this recommendation, the CEB report makes a significant use of expert opinion; in particular, in the estimation of key elements such as the size of the eligible population.</p> <p>In relation to the third element, the ISPOR guidance recommends that: “Costs of managing any side effects or complications should also be included in the cost of the current and new intervention mix as a separate item”. This is not the case in the CEB report since, unlike parenteral iron therapy, for oral iron therapy the authors do not compute the cost impact of managing adverse events (mainly gastrointestinal adverse effects and nausea)</p>	<p>See reply to previous comments.</p> <p>Regarding adverse events: See response to comment 92.</p> <p>Suggestions by the stakeholder are outside of the scope.</p> <p>No changes applied.</p>	

Stakeholder	Nr.	Kommentar	Antwort CEB/WIG und Änderungsvorschlag	Kommentar BAG
		<p>that interrupt the treatment of 12.2% of patients initiating oral therapy. Moreover, even in the case of parenteral iron therapies the modelling of cost comparison does not specify the cost categories (i.e. drug costs and adverse events related costs) which prevents to understand their relative impact. The same conclusion applies to the budget impact analysis where one of the key inputs is the cost difference between parenteral and oral iron therapies provided by the modelling approach. As a consequence, the BIA also omits the cost of managing adverse events for oral iron therapies and does not show the disaggregated cost. We believe that the excessive use of expert opinion (probably with more clinical rather than epidemiological expertise) and the choice of an approach mostly targeted to the off-label use (and exception to the rule) of parenteral iron therapies may not be aligned with conventional budget impact analyses.</p>		
	99	<p>18. Justification for the choice of economic evaluation is provided in the methods section of the executive summary, with an explanation that due to a lack of reliable RCT data for direct comparisons of iron vs oral therapy, a cost-comparison analysis was conducted instead of a cost-effectiveness analysis. We would argue that this statement does not provide an adequate rationale or justification for a cost-comparison analysis as opposed to other forms of economic evaluation, such as a cost-effectiveness analysis:</p> <p>a. Cost-comparison analyses are typically conducted when there is either clear evidence of superiority or equivalence of an intervention compared to its comparator in terms of outcomes (NICE 2013: Methods-Guide-Addendum-Cost-Comparison). In such cases, the aim of the economic evaluation is to demonstrate cost savings. Such a rationale cannot apply here: It is not assumed that oral and parenteral iron therapy have equivalent outcomes – rather, that no strong evidence is available to compare these treatment options.</p> <p>b. Furthermore, the reported analysis does not appear to be a simple cost-comparison as some outcomes of the decision tree appear to have been censored for unclear reasons. A complete cost-comparison analysis would include all relevant costs for each arm of the decision tree. The reported analysis appears to be more in line with a cost-consequence analysis, e.g. cost per successful therapy.</p>	<p>The study design and the perspective (health care payer) of the economic analysis was defined in the scope.</p> <p>Regarding adverse events: See response to comment 92.</p> <p>No changes applied.</p>	
	100	<p>19. Some relevant costs and consequences may have been overlooked due to certain assumptions. For instance, the report states: “It was assumed that side effects due to oral iron therapy do not lead to inpatient treatment.” (line 2013, page 95)</p> <p>a. The assumption that there are no other costs associated with side-effects of oral iron</p>	<p>See response to comment 92.</p> <p>No changes applied.</p>	

Stakeholder	Nr.	Kommentar	Antwort CEB/WIG und Änderungsvorschlag	Kommentar BAG
		therapy is striking. For example, one would imagine that additional primary care consultation costs would apply at least in a proportion of cases. b. Where patients in the oral iron group experience gastrointestinal side effects and nausea (line 1939, page 93) it may be reasonable to assume no inpatient costs apply, but primary care consultation and/or some form of prescribed medication would be anticipated. No oral iron side-effect costs appear to have been incorporated.		
	101	20. Regarding losses to follow-up, it was assumed that “20% of the patients in either treatment strategy do not return to the GP for a follow-up visit during the first treatment cycle” (line 3061, page 153): It would be logical to assume that those who do not return for follow-up would not be eligible for extra cycles of treatment. However, it is not clear from the report whether this has been incorporated into the decision model. If this has not been incorporated, then this poses the question about whether it is realistic to assume that if patients don’t return for follow-up in the first cycle, they would still go on to have further cycles of treatment.	We made this more explicit in the report (see page 153)	
	102	21. Related to treatment termination, the report assumes “if patients receiving parenteral iron therapy experience a serious adverse event such as phlebitis or a severe hypersensitive reaction (HSR), then therapy is terminated” (line 1906, page 92): How were costs of therapy calculated for these patients? These patients start the treatment cycle, experience a severe side effect and then treatment is terminated. Thus, there is some cost of receiving parenteral incurred. It is not explained in the report how this type of cost was calculated; this therefore needs to be addressed.	Costs due to parenteral iron therapy and treatment of side effects are described in Table 26. No changes applied.	
	103	High uncertainty in the estimation of target population, assumption of 1st line use of parenteral irons and the incorrect estimation of the cost input give rise to a substantial uncertainty in the results. Due to a substantial uncertainty in the results the budget impact should be deemed unfit for informed recommendation on iron treatment choice for RLS and fatigue patients with IDNA.	See response to comment 96. No changes applied.	
	104	1. Uncertainty in the estimation of target population: a. To estimate the prevalence of iron treatment the Federal Statistical Office was used and also a publication by Biétry (2017). The choice of this study is questionable on the grounds that is based upon claims databases. As it is well known, claims data do not offer information about clinical parameters and co-morbidities of patients. Hence, it is more than probable that the 256,331 patients include anemic patients with underlying chronic	See response to comment 80. There are several scenario analyses conducted for the budget impact analysis. One scenario addresses the uncertainty regarding the target population	

Stakeholder	Nr.	Kommentar	Antwort CEB/WIG und Änderungsvorschlag	Kommentar BAG
		<p>conditions such as chronic heart failure (CHF), chronic kidney disease (CKD), heavy menstrual bleeding (HMB) and patients undergoing surgeries.</p> <p>b. To estimate the “number of patients treated for IDNA with fatigue and RLS” the model used expert opinion from two clinicians whose input varied widely. According to the “ISPOR Principles of Good Practice in Conducting BIA” (Sullivan 2014) only in special circumstances expert opinion should be used as a source of information. In the report, the only source of information to estimate this key parameter comes exclusively from two experts and the authors admit that: “Two experts felt not comfortable to give any estimations and the estimations given by the other two experts varied widely”. The variation was such (e.g. % of iron deficiency patients treated for IDNA varied from 25% to 78%) that the authors used a mean scenario. This high variability of expert opinion should have immediately invalidated the estimate of IDNA population with fatigue and RLS.</p> <p>c. The number of target population in Switzerland of 111,967 patients based on assumptions a. and b. is a clear overestimation. The authors explicitly admit this fact in page 111: “Considering the uncertainty regarding the size of the target population”. In the absence of a sound estimation of the target population, it would be worth using the estimation reported by the Swiss Medical Board (2014) of 60,000.</p>	<p>and uses a lower bound value of 44’858 (see Table 33) which is even lower than the suggested 60’000.</p> <p>No changes applied.</p>	
	105	<p>2. Uncertainty in the cost estimate</p> <p>a. The cost estimation for the adverse events in the case of oral and parenteral is unfair: the model fails to calculate the adverse events for oral iron treatment even though the model shows 12.2% of patients initiating oral therapy and interrupting and switching to parenteral on the grounds of adverse events (this the positioning of parenteral iron) as the point of reference to determine the off-label use. In the case of parenteral therapy 27.6% of patients experience “mild-moderate HRS” which do not lead to either interruption or switch to alternative therapy. However, the model in this case computes the cost of managing those adverse events. Certainly, if there was a fair approach of dealing with adverse events in the two decision trees, the cost difference between the two alternative therapies would be reduced. The adverse events in the case of oral iron, even if not requiring hospitalization would have warranted outpatient visits which have not been included in the calculation.</p> <p>b. The estimation of the therapy cost for parenteral iron is overestimated: it assumes a maximum infusion of 500 mg per visit, even though the SmPC for ferric carboxymaltose</p>	<p>Regarding adverse events: See response to comment 92.</p> <p>The methods and assumptions made to estimate costs for parenteral iron have been described in full transparency (see chapter 5.7 for details). Based on the input from the clinical experts it was assumed that 40% of the patients have two infusions per cycle (therefore receive 1000mg in total) and 60% of the patients receive 500mg in total per cycle. The suggested change would therefore lead to higher costs than currently estimated.</p>	

Stakeholder	Nr.	Kommentar	Antwort CEB/WIG und Änderungsvorschlag	Kommentar BAG
		<p>(FCM) mentions a maximum of 1000 mg per infusion, and FCM represents more than 85% of the market for parenteral iron. By assuming a maximum of 500 mg per infusion patients will need two infusion and therefore 2 times the cost of administering the infusion which represents more than 20% of the total cost for parenteral treatment estimate in the model.</p>	<p>No changes applied.</p>	
	106	<p>3. Assumption of 1st line treatment with parenteral iron</p> <p>a. The assumption for the share of total patients treated with 1st line parenteral iron of 24.4% exceeds even the total prevalence of parenteral iron treatment. This is clearly incorrect. A more sensible approach would have been to adopt the rationale of the decision trees modelling approach and use the 12.2% which accounts for the % of patients initiating oral therapy and interrupting and switching to parenteral on the grounds of adverse events – this is the positioning of parenteral iron and is in accordance with SmPC label.</p> <p>b. Based on the clearly erroneous assumptions on points above, the authors state: “Considering the uncertainty regarding the size of the target population and the uncertainty in the cost difference between the two strategies, these additional costs were estimated between CHF 13.6-102.6 million”. This is clearly wrong since it exceeds even the total sales for parenteral irons in Switzerland.</p> <p>c. The base case scenario estimates CHF 10.3 million. In the best and worse scenarios the impact would be CHF 8.3 and CHF 14 million, respectively. However considering that the population is grossly overestimated, (24.4% instead of 12.2%) that the costs of iron therapy is wrongly estimated by assuming 500 mg max per infusion per visit and therefore two infusion costs (overestimating ca. 20% of the iv iron cost) and that the costs of adverse events for oral iron are ignored the budget impact the budget impact would be at least 60% lower.</p> <p>d. In line with ample literature and study findings, the model in the report shows clearly superior effectiveness of parenteral vs. oral iron treatment. However, the report fails to acknowledge this: “The base case calibration of the model implies that 87.5% of the patients with a 1st line parenteral therapy experience treatment success within the first cycle. If a 1st line oral treatment strategy is pursued, 85.3% of the patients experience treatment success within the first cycle of treatment. 74.6% of these patients have a successful oral therapy without side effects. The other fraction of 10.6% are patients with</p>	<p>See response to comments 25, 63, 92, 95 and 105.</p>	

Stakeholder	Nr.	Kommentar	Antwort CEB/WIG und Änderungsvorschlag	Kommentar BAG
		<p>side effects due to oral therapy, who therefore switch during the first treatment cycle and experience treatment success as a result of parenteral therapy". It is important to emphasize that the results of the model show a significant difference in effectiveness between parenteral iron therapy (87.5%) and oral iron therapy (74.6%) within the first cycle of treatment. At the end of the second cycle, 96.8% of patients with parenteral therapy are successfully treated in comparison to 85.9% of patients successfully treated with oral iron therapy. The authors conclude that: "These results are consistent with the fractions suggested by the clinical experts in the scope of the economic analysis, where it was indicated that between 80% and 90% of patients are successfully treated within the first cycle". We would like to add up that these results also confirm a widespread perception among clinicians that parenteral iron therapy is more effective than oral iron therapy.</p> <p>e. The authors of the CEB report admit that the results of the budget impact model are subject to substantial uncertainty regarding the size of the target population and the cost difference between the two treatment strategies. We believe that the objective of any HTA lies in providing scientifically sound results to take informed decisions. Substantial uncertainty in the results does not square with informed recommendations.</p> <p>f. Unless a decision model has been sufficiently detailed in the corresponding report such that it can be fully and accurately replicated, we would expect a copy of the decision model to be released for review by stakeholders which would be in line with guidelines of "ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices" (Eddy 2012): "Technical documentation, written in sufficient detail to enable a reader with necessary expertise to evaluate the model and potentially reproduce it, should be made available openly or under agreements that protect intellectual property, at the discretion of the modelers."</p>	<p>See response to comment 25.</p>	
	107	<p>4. A SLR did not find head-to-head RCT studies comparing parenteral versus oral iron therapies in fatigue women and RLS. The authors considered infeasible to conduct indirect comparison analyses.</p> <p>a. However, in the modelling approach of cost comparison the use of published clinical evidence (both interventional and non-interventional studies) and expert opinion show higher levels of effectiveness in terms of percentage of successfully treated patients of parenteral versus oral iron therapies in both first and second cycle of treatment. The modelling approach based on decision trees exemplifies the routine clinical practice and the treatment path in Switzerland. The use in this report of published clinical evidence</p>	<p>See reply to previous comments and to comment 63. No changes applied.</p>	

Stakeholder	Nr.	Kommentar	Antwort CEB/WIG und Änderungsvorschlag	Kommentar BAG
		and expert opinion inform that parenteral iron therapy is more effective than oral iron in each cycle of treatment.		
	108	Legal, social, and ethical aspects found only very limited entry into the HTA report. There are no notes in the report on these aspects e.g. reference to EUnetHTA/HTA Core Model, cooperation, or discussion with experts in this field and the HTA team:	An assessment of the ethical, social and legal issues were outside the scope of the report. No changes applied.	See comment 1
	109	1. Legal topics (e.g. autonomy/privacy of the patient, equality in health care), social topics (e.g. patients' perspectives), or ethical topics (e.g. benefit-harm balance, autonomy, justice and equity) would have been worthwhile to evaluate.	An assessment of the ethical, social and legal issues were outside the scope of the report. No changes applied.	See comment 1
	110	2. In terms of ethical issues related to the economic burden of disease for IDNA, a judgement based solely on the results from the cost-comparison/budget impact model can be problematic, because items such as cost of misdiagnoses with underlying therapy, absence from work due to symptoms, and impact on quality of life have not been considered (Blank 2019).	An assessment of the ethical, social and legal issues were outside the scope of the report. No changes applied.	See comment 1
	111	3. If one follows the statements of the FOPH and the corresponding documents and presentations on the website, it appears that this process is deliberately not intended to be subjected to an 'administrative procedure' and thus access to a legal hearing and legal interventions is to a large extent restricted to the point of being practically impossible.	See comment FOPH. No changes applied.	Indeed the HTA process is deliberately not intended to be subjected to an 'administrative procedure', because it does not have a direct legal effect on the parties concerned (see Judgment of the Federal Court 9C_474/2019: https://entscheide.weblaw.ch/cache.php?link=06.11.2019_9C_474-2019&q=&sel_lang=fr) . However, as soon as the process of appraisal and decision making has started, i.e. in the admission process for the speciality list or in the review procedures, the marketing authorisation holder of the medicinal product concerned has a party position with the corresponding rights of participation under the Administrative

Stakeholder	Nr.	Kommentar	Antwort CEB/WIG und Änderungsvorschlag	Kommentar BAG
				Procedure Act (VwVG; SR 172.021) and has the option of legal interventions.
	112	4. The whole HTA was based entirely on hypothetical scenarios based on 1st line parenteral iron treatment and completely ignored the 2nd line positioning of parenteral iron in SmPC. This gives the impression that the aim here was simply to show an exacerbated cost for parenteral iron treatment which is not evidence based.	See reply to previous comments. No changes applied.	
	113	5. Therapeutic indications as set out in the SmPC are a crucial reference point for HTAs, and are the basis on which any recommendations for use are developed. Nowhere in any of the documentation is there any detailed consideration of the specific therapeutic indications stated in the SmPC.	Outside the scope of the HTA. No changes applied.	
	114	Quality of life, side effects of oral administration, the fact that many patients already pay for parenteral iron substitution out of their own pockets due to high deductibles, and other ethical and social issues have not been reported. No impact of other impactful elements of ID in fatigue and RLS patients such as loss of productivity of the impact of misdiagnosed ID in fatigue women was considered.	See reply to previous comments. No changes applied.	
	115	The cost comparison analysis and the associated budget impact model account for the ultimate phase of the HTA. In this last phase the authors ignore the current positioning in 2nd line of the treatment path of parenteral iron therapies and assume an arbitrary frequency of parenteral iron therapy as 1st line treatment. As indicated by the authors, this assumption represents an additional source of uncertainty and variability in the final results. We believe that by overlooking the therapeutic indication it does not only violate a key principle of a conventional HTA, but also restricts the eligible patient population, reduces relevant comparators and yields substantial uncertainty in the results.	See reply to previous comments. See also response to comment 106. No changes applied.	
	116	The involvement of clinical experts in HTAs is regarded as a vital step in ensuring that a decision problem is appropriately specified, and that evidence is assessed in its appropriate clinical context. The scoping document makes reference to a lack of consensus with regard to the effectiveness of iron therapy in IDNA, and provides a number of references to the literature. However, it is unclear whether any clinical experts were consulted directly during the development of the scope. In addition, the clinical experts were not disclosed in the HTA report as opposed to the HTA on knee arthroscopy (clinical experts/reviewer group), or the HTA on spinal implants (clinical expert).	No changes applied	See comment 1 The role of expert group has been detailed in the report (see acknowledgements). Their role included a review of the draft scope. This according to the new established

Stakeholder	Nr.	Kommentar	Antwort CEB/WIG und Änderungsvorschlag	Kommentar BAG
				HTA process, in order to protect experts from being influenced by stakeholders, the reviewers are anonymous to the stakeholders.
	117	As the SLR was done in March 2017, the Swiss Consensus study by Nowak (2019) on iron deficiency published in July 2019 was not included with its important statements regarding clinical relevance, practical diagnostic/therapeutic approaches, and treatment in various therapeutic areas by Swiss experts. A general convention in the conduct of SLR is to ensure that they are kept up to date and that no more than 6 months has elapsed from the date searches to the consideration of evidence during appraisal.	The stakeholder confounds the systematic search for RCTs with updated literature for example the Discussion or relevant for the interpretation. In Addition, «Beurteilung organisatorischer Aspekte» is outside the scope of the report. No changes applied.	See also comments 2 and 32
	118	The HTA scope was intended to relate to iron therapy for IDNA in general. A lack of evidence for oral versus parenteral iron, in the two chosen sub-populations, only appears to address a very specific question with the scope – and one which we would question in terms of relevance.	The HTA was intended for a symptomatic IDNA population. No changes applied.	
	119	It is not at all clear that the evidence precludes some form of evidence synthesis. We would argue that estimating the clinical effectiveness of oral iron therapy in general – compared to standard of care/no treatment – would also be of interest and would then support an economic evaluation to estimate the cost-effectiveness of oral iron 1st line. This would surely be relevant to the scope and decision problem.	The Scope was on purpose kept quite open and it was decided to refine an a close process between the BAG and the assessment team. The scope did include as comparator 'any other intervention including placebo or no therapy'. The currently included trials represent the evidence in regard to intervention and control regimens as found in the systematic literature search and based on the defined inclusion and exclusion criteria. No changes applied.	
	120	The HTA of iron therapies has been focused on a very specific target population (symptomatic IDNA patients) with an arbitrary choice of symptoms and ignoring the therapeutic	In the SLR there was no choice of symptoms at all, the choice of indications for	

Stakeholder	Nr.	Kommentar	Antwort CEB/WIG und Änderungsvorschlag	Kommentar BAG
		<p>indication in Switzerland of parenteral iron-replacement therapies. By overlooking the therapeutic indication as set out SmPC do not only restrict the eligible population e.g. IDA patients and those with underlying chronic conditions, but also exclude relevant comparators e.g. no treatment with the associated clinical evidence. We believe that the HTA lacks a clearly stated decision problem and overlooks the therapeutic indication of iron therapies which is the cornerstone of conventional HTAs.</p>	<p>economic evaluation resulted from the findings in the effectiveness assessment.</p> <p>Moreover, the rationale for choosing symptomatic IDNA and for excluding certain conditions interfering with ID related symptoms or iron (patho)physiology is presented in the scope.</p>	
	121	<p>The aim of the reported SLR was to assess effectiveness of iron therapy in patients presenting symptoms that may be suggestive for iron deficiency in the absence of anemia. The following conditions were explicitly predefined: fatigue, depression, restless legs syndrome (RLS), sleep disorders, hair loss, brittle nails, attention-deficit hyperactivity disorder and cognitive deficit. Although these conditions are well accepted clinical features of IDNA, it is not clear how and why only these particular conditions were chosen.</p> <p>a. Many other clinical features or symptoms of iron deficiency could have also been evaluated. In particular, exercise intolerance is a well-recognized symptom of iron deficiency. In a recent Swiss consensus study (Nowak 2019), 77% of participating physicians (from n=93 specialized in Internal and General Medicine, Cardiology, Nephrology, Gastroenterology, Gynecology and Oncology; representative sample of the current Swiss medical community) agree or strongly agree that exercise intolerance is possibly associated with IDNA and may indicate the need for iron status evaluation. Moreover, a recent systematic review and meta-analysis of 22 studies in women of childbearing age with iron deficiency, including IDNA (15 studies) showed a significant improvement of physical performance measured by oxygen consumption (VO₂max) after iron therapy (Pasricha 2014). Thus, the omission of assessment of exercise intolerance in the current report precluded identification of additional clinical benefit of iron therapy in IDNA as shown in the above-mentioned systematic review (Pasricha 2014).</p> <p>b. Furthermore, brittle nails and hair loss are the only skin/mucosa symptoms chosen, whereas there are many other well-known skin/mucosa conditions linked to iron deficiency i.e. glossitis (Pierro 2004, Hempel 2016, Wu 2014), angular cheilitis (Murphy 1979), koilonychia/spoon nails (Tully 2012), Plummer-Vinson syndrome (Hempel 2016, Clark</p>	<p>See reply to previous comments</p> <p>No symptomatic population was excluded when the inclusion and exclusion criteria defined in the report and scope were fulfilled.</p> <p>See reply to previous comments.</p> <p>See reply to previous comments</p>	

Stakeholder	Nr.	Kommentar	Antwort CEB/WIG und Änderungsvorschlag	Kommentar BAG
		<p>2018). In addition, other known symptoms of iron deficiency such as pica (Paoletti 2014, Barton 2010) or sensitivity to cold (Brigham 1996) were also not assessed.</p> <p>c. Finally, it remains unclear why published studies regarding the impact of iron therapy on cognition were not included in the current report, though cognitive deficit was explicitly predefined as a condition to be assessed. In this context, a recent systematic review and meta-analysis showed a significant improvement in cognition after iron treatment in seven out of the ten analyzed studies (Martius 2009).</p> <p>d. In conclusion, the particular set of symptoms assessed in the current report was not chosen according to a predefined methodology i.e. is at risk of bias; is incomplete by omitting well known and clinically relevant symptoms (most importantly exercise intolerance and cognitive deficit, which have been shown to improve following iron therapy in previous systematic reviews).</p>	No changes applied.	
	122	Vifor Pharma agrees with the stated conclusion with respect to the efficacy and appropriateness of iron treatments in the targeted populations, there are some elements related to the scope, therapeutical indication, methodology of the HTA process, clinical effectiveness, patient population and particularly the costs estimation that cast doubt on the generalization and usage of the report for decision making. Particularly the conclusions derived from the BIA are not evidence based. Further details can be found below.	No changes applied.	
	123	<p>1. Discussion (line 2327, page 111): "The performed model validation showed that 87.5% of the patients with a 1st line parenteral treatment strategy and 85.3% of the patients with a 1st line oral treatment strategy experience treatment success within the first treatment cycle".</p> <p>a. The statement is not accurate: The percentage of successfully treated patients with 1st line oral iron therapy is actually 74.6% and not 85.3%, since 10.6% of patients failing oral iron therapy are successfully treated after switching to parenteral therapy. Hence, 74.6% + 10.6% = 85.3% patients were successfully treated with 1st line oral in the first cycle. In both cycles, the effectiveness of parenteral iron therapy is always superior to that of oral iron: 87.5% vs 74.6% and 96.8% vs 85.9% in first and second cycles, respectively.</p>	<p>See response to comment 63.</p> <p>No changes applied.</p>	
	124	2. Discussion (line 2334, page 111): "Our cost comparison analysis estimated total direct medical costs from a health care payer perspective for patients with IDNA and fatigue or RLS treated with 1st line parenteral iron at CHF 561 per patient and with 1st line oral iron of CHF 182. The cost difference between the two treatments was CHF 379 per patient".	<p>See response to comment 92.</p> <p>No changes applied.</p>	

Stakeholder	Nr.	Kommentar	Antwort CEB/WIG und Änderungsvorschlag	Kommentar BAG
		<p>a. The cost comparison analysis makes an unequal and inconsistent approach of estimating the costs of adverse events between the two alternative therapies. In short, a through specification of up to four categories of adverse event is made in the decision tree of parenteral iron therapy. Conversely, neither the specification of adverse events nor an estimation of costs associated to adverse events is included in the oral iron decision tree. This is absolutely incongruent considering the fact that 12.2% of patients initiating oral iron have to interrupt and switch treatment in the first cycle due to adverse events. If these costs had been computed, the extent of difference in the cost comparison would have been reduced.</p>		
	125	<p>3. Discussion (line 2352, page 111): "Assuming a hypothetical extreme scenario, meaning that all patients in 2018 would have been treated with 1st line parenteral instead of 1st line oral, this would have led to additional cost savings of CHF 42.4 million".</p> <p>a. We believe that the authors have made a mistake by making this assumption. In short, it is not possible (even in a hypothetical extreme scenario) to assume that the share of patients treated with 1st line parenteral therapy could be higher than the total prevalence of iron deficient patients treated with parenteral iron (24.4%). The authors mistakenly set up shares above 24.4% to estimate the budget impact and the CHF 42.4 million refers to a share of 100%.</p>	<p>See response to comment 95.</p> <p>No changes applied.</p>	
	126	<p>4. Discussion (line 2375, page 112): "The number of treated IDNA patients with fatigue/RLS was estimated at 111,967. The experts opinion varied substantially, therefore a lower bound of the target population (44,858) and an upper bound (199,368) were also estimated".</p> <p>a. We believe that the entire procedure followed to estimate the target population was affected by a number of flaws. The choice of the study by Biétry (2017) probably overestimates the population of patients treated for iron deficiency since a claims database does not discriminate patients with underlying chronic conditions.</p> <p>b. Likewise, the excessive use of expert opinions to identify the target population is not aligned with the ISPOR principles of good practice to conduct BIA (Sullivan 2014). The explicit acknowledgement by the authors that the estimation of the target population is subject to substantial uncertainty, lead us to put forward an alternative estimation made in by the Swiss Medical Board (2014).</p>	<p>See response to comment 104.</p>	
	127	<p>5. Discussion (line 2429, page 113): "For the budget impact analysis, it was assumed that</p>	<p>Repetition. See responses to comments</p>	

Stakeholder	Nr.	Kommentar	Antwort CEB/WIG und Änderungsvorschlag	Kommentar BAG
		<p>24.4% instead of 0% of the patients would have been treated with 1st line parenteral iron in Switzerland in 2018 and additional costs of CHF 10.3 million were estimated for such a scenario".</p> <p>a. The estimation of 24.4% is based on data from the study by Biétry (2017) and actually refers to the total prevalence of "iron deficiency patients treated with parenteral therapy" in Switzerland. The authors made the assumption that if there exists a 100% off-label use of parenteral iron therapies in Switzerland (i.e. 1st line parenteral therapy), the elimination of such an extreme situation (by shifting from 24.4% to 0% off-label use) would give rise to a potential cost-saving of CHF 10.3 million. We believe this assumption is unrealistic. But in any case, it would represent the maximum potential cost-saving. We alternatively put forward 6.1% as the percentage of patients meeting the therapeutic positioning under parenteral therapy and as the maximum percentage of patients that might be treated off-label with parenteral iron. The proposed percentage comes from the rationale behind the decision tree modelling approach.</p>	<p>above.</p>	
	128	<p>6. Conclusion (line 2428, page 113): "In the probabilistic sensitivity analysis, the estimated cost difference between the two treatments varied between CHF 304 and CHF 514 in 95% of all model runs, indicating substantial uncertainty". Substantial uncertainty means that the results of this analysis are not robust and are subject to substantial variability. The cost difference between the two therapies is one of the key variables of the budget impact model; and hence, the results of the BIA are also subject to substantial uncertainty.</p>	<p>We fully agree.</p> <p>No changes applied.</p>	
	129	<p>7. Conclusions: The three following statements come from the conclusion of the CEB report. The level of uncertainty in the results is shown in each of the key elements of the entire economic evaluation approach i.e. cost comparison analysis, estimation of the target population, and estimation of the off-label use of parenteral therapy. We strongly believe that it is difficult to make informed decisions and recommendations based upon results that are subject to substantial uncertainty:</p> <ul style="list-style-type: none"> o "It was shown that the observed cost difference between 1st line parenteral and 1st line oral iron are subject to substantial uncertainty." (line 2426, page 113) o "Considering the uncertainty regarding the size of the target population and the uncertainty in the cost difference between the two treatment strategies these ad additional costs were estimated to vary between CHF 3.3-25 million." (line 2432, page 113) o "Due to the substantial uncertainty in the results, further research regarding dosage 	<p>No changes applied.</p>	

Stakeholder	Nr.	Kommentar	Antwort CEB/WIG und Änderungsvorschlag	Kommentar BAG
		and duration of visit for parenteral treatment, probability of experiencing a severe HSR, the prevalence of IDNA patients with fatigue and RLS and the frequency of parenteral iron therapy as 1st line treatment seems to be indicated." (line 2434, page 113)		
Zürcher Dermatologengesellschaft	130	Haarausfall ist in der Einleitung erwähnt, wir aber nicht weiter berücksichtigt. Eisenmangel ist ein in der Praxis wichtige Ursache für Haarausfall. Diese Auslassung hat ggf. einen wichtigen negativen Einfluss auf die Arbeit der Dermatologen in der Betreuung der Patientinnen mit Haarausfall, wenn Krankenkassen sich auf diesen berufen würden, um Leistungen zu verweigern. (Kantor J et al: Decreased serum ferritin is associated with alopecia in women. J Invest Dermatol. 2003; 121:985-8).	No RCTs were identified for this patient population. No changes applied.	
	131	Ferritin-Vergleiche mit Effizienzbeurteilung zwischen Gruppen (asymptomatische Kontroll-Gruppen) sind grundsätzlich nicht statthaft. Ferritin ist nur ein Substitut zum Knochenmarksausstrich. Die Interpretation muss immer unter Einbezug der Vortestwahrscheinlichkeit erfolgen (Brunner-Agten S, Huber A: Übung in Bayes' Theorem. Welche Normwerte gelten für Eisen? Der informierte Arzt 01-19, p. 20; darin ausführliche Literatur). Dies ist auch ganz klar in der ursprünglichen Literatur zum Ferritin ausgeführt (Hallberg L et al: Screening for iron deficiency: an analysis based on bone-marrow examinations and serum ferritin determinations in a population sample of women. Br J Haematol. 1993; 85:787-98. Guyatt GH et al: Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia: an overview. J Gen Intern Med. 1992; 7:145-53. Patienten mit tiefem Ferritin ohne Symptome sind grundsätzlich nicht zu vergleichen mit Patienten mit tiefem Ferritin und Symptomen.	Thanks for the literatures. No changes applied.	
	132	Eisenmangel ist definiert als erschöpftes Eisen im Knochenmarksaustrich. Vergleichen kann man nur Resultate aus gleichen Kohorten (z. B. tiefes Eisen mit Symptomen), vor und nach Therapie. Man könnte also die Wertigkeit einer Eisensubstitution nur in Placebo-Studien beurteilen. Gruppenvergleiche sind deswegen falsch, weil das Ferritin nur ein Wahrscheinlichkeitswert ist, im Knochenmarksausstrich einen Eisenmangel festzustellen.	No changes applied.	
	133	Nicht berücksichtigt ist der ökonomische Wert schnellerer Erholung der betroffenen Frauen in deren Arbeitsfähigkeit.	See reply to previous comments. We took a third payer perspective. No changes applied.	
	134	Fraglos sind viele Schlussfolgerungen zutreffend. Die Problematik aus Sicht der Dermatologen ist aber ungenügend berücksichtigt. Die grundsätzliche Problematik ist oben disku-	No changes applied.	

Stakeholder	Nr.	Kommentar	Antwort CEB/WIG und Änderungsvorschlag	Kommentar BAG
		tiert.		
SMVS/VSÄG	135	Es handelt sich um eine sehr ausführliche Arbeit, leider wurden aber nur alte Studien, einbezogen. Alle Studien neueren Datums wurden ausgeschlossen. Letztendlich sind nur die Studien einbezogen worden, die bereits im Dokument der Grundlage des Auftrags vom BAG zitiert wurden.	See response to comment 48.	See also comments 2 and 32
	136	Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass intravenös verabreichtes Eisen bei einem Zyklus teurer ist als die orale Therapie. Das ist bereits bekannt und auch nicht verwunderlich. Es fehlt der Blick darauf, wie oft die Zyklen wiederholt werden mussten, bis die Patienten beschwerdefrei waren. Die interpretierten Studien zeigen keinen Unterschied im klinischen Erfolg der Therapie – und nur unzureichende Verbesserung nach den beobachteten Zeiträumen (zT nur 4 Wochen für orale Therapie oder nur 2 Wochen nach iV Therapie, was mitnichten dem klinischen Alltag der follow-ups übereinstimmt oder den Empfehlungen für Nachkontrollen resp Wiederholungen von Therapien. Ebenso ist die Dauer der Einnahme z.B. der oralen Therapie länger als 4 Wochen in den meisten Substitutionsprotokollen vorgesehen). Die Grösse der Population der verglichenen Studien ist klein (bei einer solch weit verbreiteten Diagnose wie Eisenmangel sind Analysen auf Basis von unter 1000 Patientin wohl eher fraglich...)	See response to comment 24 and 49.	
	137	Insgesamt liegt in der Analyse ein sehr hoher Männeranteil vor, obwohl normalerweise mehr Frauen von Eisenmangel betroffen sind. Wir sehen im klinischen Alltag der Gynäkologie sehr viele Frauen mit Eisenmangel, der noch nicht Hb relevant ist, die aber schon in der Leistungsfähigkeit eingeschränkt sind. Die Frage muss sein, was wirtschaftlich (nicht nur gesundheitsökonomisch sondern auch bei Einschränkung der Arbeitskraft der betroffenen) günstiger ist – und wie lange es dauert, bis die Patienten wieder voll einsatzfähig sind im Alltag sowie wie viele Behandlungszyklen dafür benötigt werden. Dazu können aus den Studien gar keine Kenntnisse gezogen werden. Zudem ist es unklar, wie gross überhaupt die betroffene Population ist. Somit ist es recht heikel, mit Zahlen mit einem Range von CHF 3.3-25.0 Millionen zu spielen. Diese Zahlen sind sicher medienwirksam aber nicht wissenschaftlich objektiv diskutierbar.	The fatigue population was entirely female. See response to comment 50. The PICO and perspective (health care payer) for the economic analysis were defined in the scope. Furthermore, the uncertainty regarding the target population for the budget impact analysis was addressed in scenario analyses. No changes applied.	
	138	Letztendlich schreiben die Autoren selber, dass es so viele Unsicherheiten gibt (Wirksamkeit der Therapie an sich, Marker zur Prädiktion der Wirksamkeit, Cut-off Werte der Mar-	See response to comment 51.	

Stakeholder	Nr.	Kommentar	Antwort CEB/WIG und Änderungsvorschlag	Kommentar BAG
		<p>ke, Grösse der betroffenen Population, kalkulierte Differenzen der Kosten variiert um bis zu 60%, ...) dass man keinen politischen Entscheid über Kostenübernahme resp. Einen Entscheid zu einer ausschliesslich oralen Therapie firstline auf einer solch schwachen Basis treffen sollte. Dem schliessen wir uns an.</p>		

4 Liste der eingeladenen Stakeholder-Institutionen

Bundesamt für Sozialversicherung

curafutura

Dachverband Schweizer Patientenstellen

FAMH - Die medizinischen Laboratorien der Schweiz

FMH (*auch als Verteiler an die betroffenen Medizinischen Fachgesellschaften*)

FRC - Fédération romande des consommateurs

fmch - Foederatio Medicorum Chirurgicorum Helvetica

GDK - Schweizerische Gesundheitsdirektorenkonferenz

Hplus – Die Spitäler der Schweiz

interpharma

Medizinaltarifekommission MTK

pharmaSuisse

Pierre Fabre Pharma AG (*hat die Unterlagen über einen der angeschriebenen Dachverbände erhalten und wurde nachträglich als eigenständiger Stakeholder begrüsst*)

Preisüberwacher

santésuisse

SAMW – Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Schweizerische Gesellschaft der Vertrauens- und Versicherungsärzte

SPO – Schweizerische Stiftung Patientenschutz

Stiftung Konsumentenschutz Schweiz

SIHO – Swiss Iron Health Organisation

Swiss Medical Board

Swiss Medtech - Schweizer Medizintechnikverband

Vifor AG

Vips