

Stakeholder Feedback to Scoping Report “Vitamin D Testing”

Summary of stakeholder comments

The following stakeholders all received a letter inviting their comments on the scoping report:

ACSI - Associazione dei consumatrici e consumatori della Svizzera Italiana
BLV / EEK eidg. Ernährungskommission
BSV - Bundesamt für Sozialversicherung, Invalidenversicherung
curafutura - Die innovativen Krankenversicherer
DVSP - Dachverband Schweizerischer Patientenstellen
FAMH - Die medizinischen Laboratorien der Schweiz
FMH - Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte
FRC - Fédération romande des consommateurs
GDK - Schweizerische Konferenz der kantonalen Gesundheitsdirektorinnen und -direktoren
H+ - Die Spitäler der Schweiz
Intergenerika - Swiss Generics and Biosimilars
Interpharma - Verband der forschenden pharmazeutischen Firmen der Schweiz
MTK - Medizinaltarif-Kommission
pharmaSuisse - Schweizerischer Apothekerverband
PUE - Preisüberwachung
SAMW - Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften
santésuisse - Die Schweizer Krankenversicherer
SAPW - Schweizerische Akademie der Pharmazeutischen Wissenschaften
SDGV-SSDV Schweizerische Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie
SGAIM-Schweiz. Gesellschaft für Allgemeine Innere Medizin
SGE - SSN Schweiz. Gesellschaft für Ernährung
SGG/SSG - Schweizerische Gesellschaft für Gastroenterologie
SGPMR - Schweizerische Gesellschaft für Palliative Medizin, Pflege und Begleitung
SGP-SSP - Schweizerische Gesellschaft für Pädiatrie / Société Suisse de Pédiatrie
SGR - Schweizerische Gesellschaft für Radiologie
SGR Schweizerische Gesellschaft Rheumatologie
SGV - Schweizerische Gesellschaft der Vertrauens- und Versicherungsärzte
SKS - Stiftung für Konsumentenschutz

SPO - Patientenschutz
 SSED/SGPED - Schweiz. Gesellschaft für Päd. Endokrinologie und Diabetologie
 Stiftung Osteoporose Schweiz
 SULM Schweiz. Union für Labormedizin
 SVBG/FSAS - Schweizerischer Verband der Berufsorganisationen im Gesundheitswesen
 SVDI Verband Diagnostika und Dignostika Geräteindustrie
 Swiss Medtech
 swiss orthopaedics - Schweizerische Gesellschaft für Orthopädie und Traumatologie
 Swiss Vitamin Institute
 VIPS - Vereinigung Pharmafirmen in der Schweiz

The following stakeholders have submitted comments on the scoping report:

FAMH, Schweizerische Gesellschaft für Pädiatrie, PharmaSuisse, ASI-SBK, Schweizerischer Verband der Diagnostik-Industrie, Santésuisse, SGED Schweiz Gesellschaft für Endokrinologie, Curafutura, Schweizerische Gesellschaft für Rheumatologie. Interpharma declined to comment on the report.

The comments of stakeholders who did not use the feedback form provided have been adapted to the format of the feedback form.

Stakeholders' individual comments and the answers of the FOPH's HTA Section and the contractor are listed here:

Frage / Question No	Frage /Question	
1	Allgemeiner Kommentar zum Scoping-Bericht	
2	Kommentar zu Forschungsfrage und PICO	
3	Kommentar zur Literatursuche; Fehlen Ihrer Ansicht nach bestimmte Studien?	
4	Kommentar zur Analyse / Synthese	
5	Beurteilung der Durchführbarkeit eines HTA	
STAKEHOLDER	STAKEHOLDER COMMENT	RESPONSE FOPH/Contractor
FAMH 1	Der Bericht soll den Zweck von Vitamin-D-Tests entkräften, indem er einen Mangel an Beweisen für den Nutzen einer Vitamin-D-Supplementierung feststellt. Aufgrund des begrenzten Budgets (Kap. 10) wurde eine umfassende Überprüfung, wie sie 2012 für die Vitamin-D-Richtlinien der EEK durchgeführt	The following text was added in section "executive summary": "In regards to vitamin D testing for at-risk groups, no primary studies were identified which assess health outcomes."

	<p>wurde, nicht vorgenommen. Daher erscheint die globale Aussage der Autoren, dass die Nachweise für die Wirksamkeit einer Vitamin-D-Supplementierung uneinheitlich und nicht schlüssig seien, hinsichtlich deren gesundheitspolitischer Relevanz gefährlich. Die Autoren stellen in der Zusammenfassung richtig fest, dass ein vollst. HTA nicht gerechtfertigt ist (fehlende klinische Studien Vitamin-D-Tets). Weiter behaupten die Autoren in ihrer Zusammenfassung, dass "in regards to vitamin D testing, no evidence was found related to health outcomes". Diese Aussage ist irreführend, sie suggeriert, dass es Studien zu dieser Frage gab und kein Nutzen gefunden wurde, was in der Tat nicht stimmt</p>	<p>The following statement was added in section "executive summary": "In regards to vitamin D supplementation, we pursued a systematic but non-comprehensive approach to the literature search and selection which carries a potential risk of bias." This statement was added to make more clear the key limitation of the review of vitamin D supplementation that we undertook.</p>
FAMH 2	<p>Der Bericht... baut auf den "Risikogruppen für Vitamin-D-Mangel" auf, wie sie von der EEK im Jahr 2012 definiert wurden. Vom heutigen Kenntnisstand aus, wären mehr Risikogruppen einzubeziehen. ...fokussiert nicht, ob die Tests zu einer besseren Einhaltung der Supplementierung oder einer optimalen Dosierung führen und dadurch deren Wirksamkeit bzgl. Knochengesundheit oder gar Mortalität verbessert wird. ...untersucht nicht, ob die Zunahme von Tests zu mehr Supplementierung und weniger Prävalenz von Vitamin-D-Mangel führt. ...bewertet nicht, ob präventive Bemühungen zur Behebung eines Vitamin-D-Mangels in "Risikogruppen" zu einer massgeschneiderten Dosierung führt. ...betrachtet das Konzept der Prävention eines Vitamin-D-Mangels durch Tests nicht</p>	<p>In the conclusions section, we added the following text: "The focus of the present report was to identify studies which have assessed the effect of vitamin D testing on clinical outcomes in select FCN-defined risk groups, rather than to explore the mechanisms by which vitamin D testing may improve clinical outcomes."</p> <p>The following text has been added in section 6.4: "To address the CRQ, any health outcome is considered."</p>
FAMH 3	<p>Grundsätzlich sind der Ausschluss zahlreicher Studien und die Begründungen hierfür nicht gut nachvollziehbar (nur < 0,01% der ausgewählten Publikationen wurden berücksichtigt). Es entsteht der Eindruck, hier sei bewusst selektiert worden. Der Bericht bezieht sich unter anderem auf die Bolland Meta-Analyse von 2018. Diese ist verschiedenen Schwächen unterworfen: 40% der qualitativ hochwertigen Studien zu Vitamin D plus Kalzium wurden ausgeschlossen; Re-Evaluationen von Studien, in denen aktuelle Empfehlungen von 800 bis 1000 IE Vitamin-D pro Tag getestet wurden, wiesen tatsächlich eine signifikante Reduktion von Frakturen und Stürzen nach; die Bolland Meta-Analyse umfasst weiter die Bolus-Studien - während die Autoren des Berichts auf S. 15 angeben, dass hohe intermittierende Vitamin-D Dosierungen aus ihrem Bericht ausgeschlossen</p>	<p>The following text was added in section 7.4: "Titles and abstracts that are deemed appropriate from 1st level of screening as they demonstrated possibility of satisfying the PICOS criteria in Table 3 ..." The following text was added in section 8.1.3: "The methodological quality of the review by Bolland et al has been questioned (reference). Bolland et al excluded all trials that compared combined vitamin D and calcium supplementation, with placebo."</p> <p>Reference 58 has been adjusted.</p>

	wurden. Es scheint, dass die Referenz 58 (NICE-Bericht) falsch ist. https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(18)30347-4/fulltext	We have already included text to describe that we only extracted data for daily vitamin D supplementation subgroup for the Bolland study (therefore excluding bolus dose).
FAMH 4	Unabhängig von den analysierten Pathologien werden fast die gleichen Schlussfolgerungen gezogen: Sie sind alle negativ oder nicht schlüssig, was angesichts der allgemein anerkannten Verwendung von Vitamin-D bei einer Vielzahl von Pathologien schwer zu glauben scheint. Zeitlich und inhaltlich (Risiko-Gruppen) ist die klinische Analyse begrenzt. Mit der gewählten Fragestellung kann der Effekt der Vit-D-Tests nicht ermittelt werden. Es fehlen Schlussfolgerungen, die man im Zusammenhang mit einer Bewertung von Vit-D-Tests im Hinblick auf die Prävention eines Vit-D-Mangels erwarten würde. Tatsächlich bewirken Tests einen Nutzen bezüglich Adhärenz und Risikoniveau, da das Testen zielgerichtet ist und zu einem individualisierten Dosierungsschema führt. Siehe hierzu auch die in den gesundheitsökonomischen Modellstudien (Zarca et al., Lee et al.) zitierten qualitativ hochwertigen Studien für die Therapie, aus diesen wird der grundlegende Effekt der Supplementierung abgeleitet.	<p>It is not true that the effect of vitamin D tests cannot be determined with the selected question. If primary studies (e.g. RCTs) had been available which evaluate the effect of vitamin D testing on any health outcomes, we would have included them and been able to assess whether vitamin D testing is effective or not. However, no primary studies were found.</p> <p>It is not true that all our conclusions are negative; e.g. we found evidence that vitamin D supplementation decreases cancer-related mortality in older adults.</p> <p>The two mentioned cost-effectiveness studies may not be transferable to Switzerland; one factor is that health care prices may be substantially different in Switzerland compared to other settings. Another limitation is that Lee et al did not precisely state which meta-analysis of vitamin D supplementation and falls they used to parameterize the economic model. Zarca et al used two meta-analyses published in 2009 and 2012, respectively; more recently published meta-analyses are available.</p>
FAMH 5	No HTA. Aufgrund der festgestellten Einschränkungen ist ein HTA zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht möglich. Vielmehr muss der Scoping-Bericht mit relevanten Ergebnissen und einer umfassenden Bewertung der Literatur überarbeitet werden. Erst dann wäre ein Full-HTA möglich. Es sollten zwei Betrachtungswinkel berücksichtigt werden: 1) die Verschreibung von Vitamin D in der Allgemeinbevölkerung und die Nützlichkeit einer vorherigen Dosierung; 2) die Verschreibung von Vitamin D bei Personen, bei denen das Risiko eines 25-OHD-Mangels besteht.	<p>The scoping report addresses the HTA questions raised by the FOPH. No change implemented</p> <p>The Society for Endocrinology and Diabetes, the Foundation for Osteoporosis as well as the FMH's overarching specialist organisation, which also forwards this stakeholder consultation to its members, were all invited to the consultation.</p>

	<p>Schlussbemerkung: Soweit unser Kenntnisstand reicht wurden verschiedene Fachgesellschaften (z.B. jene der Endokrinologie und Oestoporose) nicht zur Stellungnahme eingeladen, was bei dieser Thematik irritierend ist.</p>	
<p>Schweizerische Gesellschaft für Pädiatrie 1</p>	<p>This scoping report is a comprehensive compilation of the relevant literature on the questions “clinical effectiveness and economic impact of vitamin D testing and vitamin D supplementation” in adults.</p> <p>Bone metabolism is characterized by continuous and lifelong bone formation and resorption[1]. Particularly in childhood, bone metabolism is increased and adapted to the needs of skeletal growth[2]. Vitamin D and calcium have a pivotal impact on bone health during pediatric age when nutritional rickets and impaired bone mass acquisition may occur. Besides these classic skeletal actions, recent studies have demonstrated that vitamin D exerts other significant ex-traskeletal actions. Vitamin D and calcium deficiencies may impair bone density and muscle function also during childhood and adolescence, and negative effects on immune system, dia-betes incidence and cardio metabolic function have been shown. In Switzerland, low vitamin D levels are found in 20 to 60% of children and adolescents</p>	<p>The following text was added in section “Background”: “Bone metabolism is characterized by continuous and lifelong bone formation and resorption [1]. Particularly in childhood, bone metabolism is increased and adapted to the needs of skeletal growth [2]. Vitamin D and calcium have a pivotal impact on bone health during pediatric age when nutritional rickets and impaired bone mass acquisition may occur. Besides these classic skeletal actions, recent studies have demonstrated that vitamin D exerts other significant extraskeletal actions. Vitamin D and calcium deficiencies may impair bone density and muscle function also during childhood and adolescence, and negative effects on immune system, diabetes incidence and cardio metabolic function have been shown [3].”</p>
<p>Schweizerische Gesellschaft für Pädiatrie 2</p>	<p>There is no evidence that testing and treating asymptomatic individuals results in improved health outcomes compared to prophylaxis with low-dose supplements [3]. Several specialized societies advise against the routine screening of vitamin D-status and recommend a strategy of primary prevention of deficiency through universal low-dose vitamin D supplementation for all young children and pregnant women [4] [5] [6] [7]. Only in children with symptoms [15], or with an increased risk of vitamin D deficiency (children of immigrant families, handicapped, treated with classic anti-epileptics [8], chronic intestine-, liver- , kidney diseases [9] [10], during glucocorticoid therapy [11] [12] [13] or need for osteoporosis prophylaxis) 25-OH-D-measurement should performed [3].</p> <p>The measurement of vitamin D-levels in children at risk treated with pharmacological doses is advised to check correct dosage, compliance [14] and to prevent intoxications or nephrocalcinosis[14a].</p>	<p>The following text was added in section 3 using the references that the stakeholder provided: “Several specialized societies advise against the routine screening of vitamin D-status and recommend a strategy of primary prevention of deficiency through universal low-dose vitamin D supplementation for all young children and pregnant women [4] [5] [6] [7].”</p> <p>The following text was added in section 6 using the references that the stakeholder provided: “Also for children with symptoms [15], or with an increased risk of vitamin D deficiency (e.g. children treated with classic anti-epileptics [8], chronic intestine-, liver- , kidney diseases [9] [10], during glucocorticoid therapy [11] [12] [13] or need for osteoporosis prophylaxis) 25-OH-D-measurement</p>

		<p>should performed [3].</p> <p>The measurement of vitamin D-levels in children at risk treated with pharmacological doses is advised to check correct dosage, compliance [14] and to prevent intoxications or nephrocalcinosis[14a].”</p>
<p>Schweizerische Gesellschaft für Pädiatrie 3</p>	<p>No relevant studies for children and adolescents have been considered and/or ruled out. The reason for this is a lack of large randomized studies or umbrella reports in pediatric age. But there is clear evidence, that severe Vitamin D deficiency leads to significant disease and it is ethically not justified to perform randomized trials without Vitamin D supplementation.</p> <p>The scoping report focused on vitamin D supplementation in pregnant women predominantly on maternal factors. Beside 1 RCT (Harvey et al., 2014) which examined the influence of maternal vitamin D supplementation during pregnancy with regard on offspring BMC, no further studies on the outcome of children of mothers with vitamin deficiency have been reported. But there is good evidence that maternal vitamin D deficiency leads to disturbed mineralization of the bones in the offspring. Studies on the function of the parathyroid hormone and calcium in the context of vitamin D metabolism were also not considered [19-21].</p>	<p>No relevant studies for children and adolescents have been considered. This is because no umbrella reviews or systematic reviews were identified for the “children or adults with dark skin” risk group.</p> <p>References for the following text are now added in section 3: "Adequate blood levels of calcium and phosphate are dependent on an adequate level of vitamin D (references now included although missing from the previous version)."</p>
<p>Schweizerische Gesellschaft für Pädiatrie 4</p>	<p>Recommendations for adequate vitamin D supplementation in children and adolescents were implemented 2012 in the FCN report “Vitamin D deficiency: evidence, safety and recommendations for the Swiss population” [15] and re-evaluated in 2016 in “Pediatric Amendment 2016 of the Report of a working group of the federal commission for nutrition (FCN)” [16].These recommendations are up to date. In order to re-evaluate the actual scientific evidence of vitamin D supplementation in children and adolescents, a new systematic literature search according to age, pubertal stage and BMI would have to be started, which is very time-consuming and cost-intensive.</p> <p>Recommendations for adequate vitamin D supplementation and - testing in pregnant and lactating women are implemented in the FCN report “Vitamin D deficiency: evidence, safety and recommendations for the Swiss population” [15]. These recommendations are still valid today.</p>	<p>Thank you for providing this information.</p> <p>Recommendations for vitamin D supplementation in children and adolescents are not the focus of the present report which focuses on vitamin D testing.</p>

Schweizerische Gesellschaft für Pädiatrie 5	HTA partly feasible. Wenn nicht nur RCT und Umbrella Reports berücksichtigt werden insbes. bei Therapie von Kindern & Jugendlichen mit chronischen Krankheiten.	No change made. As we already considered a range of study designs as eligible for the reviews on vitamin D testing (HTA reports, SRs, Mendelian RCTs, MAs, RCTs, any other experimental comparative study design and observational studies, economic studies), we concluded a HTA is not feasible.
PharmaSuisse 1	Die Fragestellung des Scopingberichtes ist logisch. Es geht um die klinische und die ökonomische Evidenz der Bestimmung des Serumwertes von Vitamin D. Der ökonomische Aspekt kann jedoch nicht ohne Berücksichtigung des Tarifs (ALT) beurteilt werden. Die Taxpunktzahl in der Analysenliste (Pos. Nr, 1006.00; 53 TP) wurde zu einer Zeit festgelegt als die Bestimmung von Vitamin D in kurzen Serien mittels HPLC nach manueller Probenvorbereitung bestimmt worden ist. Heute wird Vitamin D in langen Serien vollautomatisch an Immunochemiegeräten analysiert. Technischer Aufwand und Serienlänge entsprechen z.B. der Bestimmung von Ferritin oder TSH. Zu berücksichtigen ist ebenfalls, dass die Vortestwahrscheinlichkeit für einen Vitamin-D Mangel in der untersuchten Population so hoch ist, dass eine Supplementierung in dieser Population ohne einer Bestimmung des Serumwertes aus gesundheits-ökonomischer Sicht sinnvoll ist. Dies ist mit den gängigen Präparaten sicher und effektiv in den Apotheken möglich.	Thank you for providing this information. This information about price billing is not in the focus of a scoping report
PharmaSuisse 2	Die Schlüsselfragen 5 (CRQa und CRQb) und 5.1. (CRQc) sind korrekt formuliert. Je enger die Bestimmung auf Risikogruppen beschränkt wird, desto höher die Vortestwahrscheinlichkeit für einen Mangel an Vitamin D. In einer Studie im Tessin wurde gezeigt, dass 98% der über 60-jährigen Neueintritte im Spital Bellinzona im Frühjahr einen Serumwert <50 nmol/l aufweisen [Quarenghi 2017]. Der Comparator (C) ist nachvollziehbar, wenn lediglich die Frage beantwortet werden soll, ob eine Supplementierung erforderlich ist oder nicht. Ein Test ist auch bei Risikogruppen nur dann sinnvoll und nötig, wenn eine differenzierte Supplementierung mit einer individuellen Aufsättigung angestrebt wird [von Groningen 2010].	The following text was added in section "Feasibility of HTA and conclusions": "A vitamin D test is useful and necessary for risk groups if a differentiated vitamin D supplementation with individual saturation according to pre-existing level of vitamin D deficiency is aimed for ." This is from reference Van Groningen

PharmaSuisse 3	<p>In der Literaturrecherche ist nicht offenkundig, unter welchen Kriterien von den 7711 "records screened" 6776 "records excluded" (88%) worden sind. In lediglich 935 Artikel wurde der Volltext analysiert (12.2%). Quarenghi MC, Aubry E, Aeberhard C, Ossola N, Marone C, Stanga Z. Vitamin D deficiency in the sunny corner of Switzerland. Praxis (Bern 1994). 2017;106:1323-30. Prävalenz eines Vitamin D-Mangels im Serum in Bellinzona.</p> <p>van Groningen L, Opdenoordt S, van Sorge A, Telting D, Giesen A, de Boer H. Cholecalciferol loading dose guideline for vitamin D-deficient adults. Eur J Endocrinol. 2010;162:805-11.</p> <p>Vorschlag für eine Formel zur Aufsättigung auf 75 nmol/l</p>	<p>The following text was added in section 7.4: "Titles and abstracts that are deemed appropriate from 1st level of screening as they demonstrated possibility of satisfying the PICOS criteria in Table 3 ..."</p> <p>The Van Groningen reference has now been added</p>
PharmaSuisse 4	<p>Für die Prävention eines Vitamin D-Mangels bei Risikogruppen gemäss FCN ist aufgrund epidemiologischer Erkenntnisse keine Testung erforderlich. Die Abgabe einer präventiven Supplementation von 600-800 IU täglich, auch intermittierend kumuliert als Wochen- oder Monatsdosis, kann unter Kontrolle einer Fachperson rezeptfrei erfolgen. Nach Ausschluss bestimmter Risikofaktoren (z.B. Nierensteine, Sarkoidose, gewisse Tumorerkrankungen) ist das Risiko einer Hypercalcämie als Folge einer Überdosierung vernachlässigbar, so dass auch hoch dosierte Präparate unter der Verantwortung eines Apothekers oder einer Apothekerin rezeptfrei abgegeben werden können.</p>	<p>The following text was already incorporated into the report and has been adapted slightly: "Supplementation with a dose of 600 to 800 IU of vitamin D per day is recommended for adults. Risks of overtreatment with vitamin D appear to be low and related immediate adverse effects (i.e. poisoning) are reported rarely (25-27). Most studies of vitamin D supplements have used doses of 400–1000 IU/day, have not been associated with evidence of adverse effects, and it is generally held that doses up to 2000 IU/day are safe [28]."</p> <p>In section 3, the following text was added: "Individuals may also get vitamin D supplements from their pharmacist or start vitamin D supplementation at their own initiative."</p>
PharmaSuisse 5	<p>No HTA. Den Schlussfolgerungen der Punkte 10 und 11 kann zugestimmt werden. Aufgrund fehlender Studien kann ein Full-HTA höchstens teilweise durchgeführt werden. Nachvollziehbare Massnahmen zur Kontrolle der Ausgaben für Vitamin D Testung sind auf Basis des vorliegenden Argumentariums möglich.</p>	<p>Thank you, we agree with not proceeding with HTA based of lack of available evidence on vitamin D testing.</p>
ASI-SBK 1	<p>Besten Dank für die sorgfältige Arbeit, die interessante Ergebnisse zutage bringt.</p>	<p>Thank you for the feedback.</p>

ASI-SBK 2	Die Forschungsfrage ist klar und eindeutig formuliert und mit den PICO-Kriterien angemessen untersucht. Aus Sicht der Pflege sind jedoch Fragen zu Screenings einzelner Werte, namentlich im Bereich der Vitamine, viel zu eng fokussiert und verdächtig, vorwiegend aus wirtschaftlicher Perspektive der Pharma- und Nahrungsmittelindustrie zu interessieren. Uns interessieren vielmehr grössere Zusammenhänge der Gesundheitserhaltung und -Förderung und die dort sinnvollen Messgrössen und Interventionen.	Thank you for the feedback and comment directed to the FOPH.
ASI-SBK 3	Viele Studien sind alt (über 10 bis 20 Jahren).	Shi (1986) reference was deleted because there were more actual references.
ASI-SBK 4		
ASI-SBK 5	No HTA. Aber sowohl aufgrund der in den vorgelegten Ergebnissen aufgeführten Einschränkungen wie auch hier unter Punkt 2 dargelegt nicht sinnvoll.	Thank you, we agree with not proceeding with HTA based of lack of available evidence on vitamin D testing.
Schweizerischer Verband der Diagnostik-Industrie (SVDI) 1	<p>1'179'000 Tests werden nicht differenziert nach Anteil unumstrittenen Fragestellungen (ausgeschlossene Patienten-Gruppe) vs. umstrittenen Anforderungen (z.B. Prävention/Screening). Differenzierung ist essentiell für eine qualifizierte Diskussion.</p> <p>Seit 2006 sind die medizinisch Erkenntnisse zu Vit D gewachsen, Einfluss auf die Zunahme der Vit D Tests wurde nicht untersucht.</p> <p>Eingeschlossenen hoch-Risiko Gruppen beziehen sich auf das Wissen vor über 9 Jahren (FCN Empfehlungen). Anpassung der Patientengruppen gemäss heutigem Wissensstand fehlt.</p> <p>Die Aussage "Mangel an Evidenz für Vit D Testung" (Zitat, Executive Summary) resultiert aus Fragestellung und Einschlusskriterien der Literaturrecherche.</p> <p>Für die Aussage gibt es keine Evidenz. Der vorliegenden Scoping Bericht weist Mängel auf. Der Einfluss des Budgetlimits (Kap. 10) muss hinterfragt werden.</p>	<p>We do not know specifically the proportion of 1'179'000 tests in Switzerland which were for screening and which are medically necessary. As a point of comparison, we instead refer to a Canadian study. The following text was added in section 4: "In Alberta, Canada, the introduction of an additional criterion requiring clinicians to identify the medical indication for vitamin testing in a patient, led to a 92% reduction in the number of vitamin D tests."</p> <p>To highlight the key limitation of our analysis of vitamin D supplementation, we added in section "Feasibility of HTA and conclusions" the following text: "In the systematic literature search, we found a lack of clinical evidence for vitamin D testing for per-sons with bone disorders, older adults, obese individuals, pregnant women, people with dark skin, and athletes..."</p> <p>In the executive summary: we have now specified that "no primary studies were identified".</p>

<p>Schweizerischer Verband der Diagnostik- Industrie (SVDI) 2</p>	<p>Hoch-Risiko ist limitiert auf die Definition im FCN Report, z.B. Asthma, COPD, Multiple Sklerose werden nicht berücksichtigt</p> <ul style="list-style-type: none"> -Es besteht eine Überlappung der hoch-Risiko Gruppen mit den Populationen, bei denen die Vit D Messung medizinisch notwendig ist -Unklar, inwiefern Personen welche in mehrere hoch-Risiko Gruppen fallen, anders betrachtet werden müssten. (zB. Übergewichtige über 65 Jahren) -Relevanz Calcium-Gabe als Intervention bei URQ scheint fraglich -Bei Outcomes fehlen Testing-relevante Aspekte wie Adhärenz und Dosis-abhängige health-related outcomes. Der präventive Effekt von Vit D ist wenig berücksichtigt -präventiver Effekt abhängig von der Verabreichung der Supplementation. Die Aufgabe Screening oder Testung besteht darin, die Angemessenheit der Supplementierung für eine bestimmte Person zu untersuchen -Es wird nicht darauf eingegangen, ob mehr Vit D Tests zu mehr Vit D Supplementierung und tiefere Vit D Defizienz führen 	<p>There will inevitably be overlap between the high-risk groups (for these broad populations, vitamin D is not medically necessary for many persons) and populations where vitamin D measurement is medically necessary. For example, the bone disorders group overlaps with patients under osteoporosis treatment (for patients under osteoporosis treatment, vitamin D testing is medically necessary and is not being disputed).</p> <p>The following text was added in section 6.1: "We did not consider populations with asthma, COPD or multiple sclerosis. Although these groups may also be considered as having a high risk of severe vitamin D deficiency, they were not defined by the FCN."</p> <p>The following text was added: "It was beyond the scope of this report to consider certain factors which may modify the effectiveness of vitamin D supplementation such as adherence and dosage, but we did consider the effect of co-administration of vitamin D with calcium"</p>
<p>Schweizerischer Verband der Diagnostik- Industrie (SVDI) 3</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Warum wurden nicht-englischsprachige Publikation ausgeschlossen? -Grund für den Ausschluss Bolus-Therapien? -könnten Arbeiten bis 2020 noch eingeschlossen werden? <p>https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(18)30347-4/fulltext</p> <p>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26194901</p> <p>Die Ein-/Ausschlusskriterien der Literatursuche müssen entsprechend einer revidierten Fragestellung überarbeitet und die publizierten Studien neu bewertet werden</p> <p>-uns scheint, dass der Nutzen der Vit D Testung nicht wirklich abgebildet wird in der Literatursuche, da Outcomes (siehe oben) nicht klar definiert wurde</p>	<p>The following text was added in section 6.2 to address why bolus studies were excluded: "High intermittent vitamin D supplementation can increase the risk of falls and fractures (reference Sanders)."</p> <p>The following text was added in section 7.3: "Studies published after January 2019 could not be considered. Only English language studies were considered (as most published scientific literature is in English), therefore we may have missed relevant literature."</p>

	<p>-Referenz Nr. 58 stimmt nicht überein mit der Publikation die im Bericht zitiert wird . Richtige Referenz: https://www.nice.org.uk/guidance/ph56/documents/economic-evaluation-report2</p> <p>-Referenz Nr. 59 beschreibt nicht jene Arbeit welche in der Tabelle (Appendix 5) beschrieben wird (Lee RH et al. , Journal of the American Geriatrics Society 2013). Gemäss Aussage Punkt 7.4. "an additional selection procedure was applied, given the large body of available evidence" liegt Evidenz für den klinischen Nutzen der Vit D Supplementierung vor. Durch zusätzliche Selektionskriterien wurde die Evidenz eingeschränkt. Dieses Vorgehen ist zweifelhaft</p>	<p>The following text was added in section 6.4 to make clear what outcomes we considered for vitamin D testing: "To address the CRQ, any health outcome is considered."</p> <p>The following text was added in section 9.2.1: "we carried out a non-systematic search in July 2019 to identify SRs evaluating BMD".</p> <p>In the outlook chapter the following text was added: "Such a procedure may mean that we excluded recently published systematic reviews of relevance".</p> <p>The following text was added which refers to the Lancet publication: "The methodological quality of the review by Bolland et al has been questioned (reference Bischoff-Ferrari). Bolland et al excluded all trials that compared combined vitamin D and calcium supplementation, with placebo." The following references were modified with the correct web link: Woods et al; Lee et al</p> <p>The economic study (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26194901) evaluated a testing programme for various metabolites rather than for only vitamin D, and therefore did not meet the inclusion criteria for our economic review.</p>
<p>Schweizerischer Verband der Diagnostik-Industrie (SVDI) 4</p>	<p>Zeitlich und inhaltlich (Risiko-Gruppen) ist die klinische Analyse begrenzt und erfordert eine Überarbeitung, da die Aussagekraft bezweifelt wird. Mit der gewählten Fragestellung kann der Effekt der Vit D Testung nicht ermittelt werden.</p> <p>In den zitierten gesundheitsökonomischen Modellstudien (Zarca et al., Lee et al.) leiten die Autoren den grundlegenden Effekt einer Supplementierung daher korrekterweise aus qualitativ hochwertigen Studien für die Therapie ab. In der Tat kann die übereinstimmende Folgerung, dass sich das Testen und</p>	<p>For the CRQ, we carried out a systematic review and identified no primary studies. This is consistent with several previous systematic reviews. We conclude that there is a clear lack of RCTs evaluating vitamin D testing. We do not doubt the validity of this conclusion.</p> <p>Only 3 economic studies were identified (and none for Switzerland) with studies reaching different conclusions.</p>

	<p>dann Behandeln für die Personen über 65 als die präferierte Strategie herausstellt, als robust angesehen werden, auch bei konservativen Annahmen und unabhängig vom Kontext.</p> <p>Es ist abschliessend davon auszugehen, dass vergleichbare gesundheitsökonomische Effekte besonders unter Berücksichtigung aller direkten und indirekten Kosten auf die Schweiz übertragbar sind.</p>	<p>We added in section "Feasibility of HTA and conclusions" the following text: "Also, the study situation regarding the cost-effectiveness of vitamin D tests is limited"</p>
<p>Schweizerischer Verband der Diagnostik-Industrie (SVDI) 5</p>	<p>No HTA. Basierend auf den im Scoping-Bericht bewerteten Fragestellungen ist ein HTA nicht möglich. Die Schwächen und Mängel bei den gewählten Fragestellungen, die beschränkte Auswahl der hoch-Risiko Gruppen und die Limitationen in der Bearbeitung der Fragestellungen sind ausgeführt. Für die Durchführung eines HTA wäre eine komplette Überarbeitung des Scoping-Berichts erforderlich.</p>	<p>Thank you, we agree with not proceeding with HTA.</p>
<p>Santésuisse 1</p>	<p>Die relevanten Fragen wurden adressiert. Im Zentrum steht die Frage, ob ein Test auf Vitamin D insbesondere zur Behandlung von Folgeerkrankungen von Vitamin D-Mangel die WZW-Kriterien erfüllt. Ausgehend von der aktuell vorliegenden Literatur ist es sehr unwahrscheinlich, dass diese Frage beantwortet werden kann. Der Vorschlag des BAG, wonach auf ein HTA verzichtet werden soll, wird unterstützt. Dennoch stellt sich die Frage, ob ein Vitamin-Test zur Behandlung von Vitamin D Mangel in jedem Fall von der OKP zu vergüten ist. In Anbetracht der hohen Kosten für die Tests auf Vitamin D sollte eine Limitierung der Vergütung in Betracht gezogen werden (analog Vorgehen im Ausland). Nur wenn die entsprechende Wirksamkeit des Test vorliegt, sollte eine allgemeine Vergütung durch die OKP erfolgen.</p>	<p>It is true that the CRQ could not be answered as we did not identify any primary studies.</p>
<p>Santésuisse 2</p>	<p>Die Forschungsfrage und die PICO-Fragen sind nachvollziehbar. Das Kriterium für die Einschränkung der Population betreffend Personen älter als 65 Jahren kann die Studienpopulation zu stark einschränken. Es ist deshalb in Betracht zu ziehen, ob eine Literatursuche ohne dieses Kriterium durchgeführt werden soll. Damit würden auch Studien berücksichtigt, welche mit einer jüngeren Population durchgeführt wurden. - Gleichzeitig zeigen gewisse Studien auch, dass durchaus Unterschiede betreffend WZW zwischen Altersgruppe zu erwarten sind.</p>	<p>We included umbrella/systematic reviews encompassing various definitions of older adults, as many participants of these studies (though not all) were likely to be aged 65 years or over. For instance, we included reviews of older adults aged 60 years or over, and of postmenopausal women.</p>

Santésuisse 3	<p>Die einzelnen Schritte der Literatursuche konnten nachvollzogen werden. Es sollten weitere Quellen für die Literatursuche in Betracht gezogen werden. Dazu gehören Google Scholar oder ClinicalTrials.gov. Letztere gibt einen guten Überblick über die laufenden Studien. Die Einschränkung auf Studien in englischer Sprache kann nicht nachvollzogen werden. Es ist in Betracht zu ziehen auch deutsch- und französischsprachige Studien zu berücksichtigen. Es darf angenommen werden, dass der Hauptteil der heute verfügbaren Studien berücksichtigt wurden, da u.a. HTAs und systematische Reviews berücksichtigt wurden.</p> <p>Auf Grund der Einschränkung auf die englische Sprache, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass gewisse, aufschlussreiche Studien nicht erkannt wurden. Bei der Fragestellung "Vitamin D Supplementation" zBsp. wurden auf Grund der Sprache drei Studien nicht berücksichtigt.</p>	<p>The following text was added in section 7.3: "Only English language studies were considered (as most published scientific literature is in English); therefore we may have missed relevant literature in other languages."</p> <p>Further databases were not considered due to resource limitations. However, we already referred to some of the ongoing studies in the background section (e.g. VITAL study by Manson et al).</p>
Santésuisse 4	<p>Die Analyse der Resultate kann nachvollzogen werden. Die Studienlage für die Beurteilung der Wirksamkeit eines Tests auf Vitamin D ist mangelhaft. Erstaunlicherweise gibt es keine entsprechenden RCTs. Bei der Beurteilung der Wirtschaftlichkeit eines Vitamin D Tests im Rahmen einer Abgabe von Vitamin D an Erwachsene, zeigt sich, dass ein entsprechender Test vor Abgabe von Vitamin D zu einer wirtschaftlicheren Behandlung führt. Die Wirksamkeit von Vitamin D ist populationspezifisch.</p>	<p>Thank you for the feedback. We cannot respond to the second part of the comment as it lacks detailed explanation or a reference.</p>
Santésuisse 5	<p>No HTA. Die Einschätzung, wonach die Durchführung eines HTA zur Beurteilung der Wirksamkeit eines Vitamin-D Tests aufgrund der Studienlage nicht zielführend ist, kann nachvollzogen werden. Die Studienlage betreffend die Wirtschaftlichkeit von Vitamin-D Tests ist relative limitiert.</p>	<p>The following text was added in section "Feasibility of HTA and conclusions": "Also, the study situation regarding the cost-effectiveness of vitamin D tests is limited"</p>
SGED, Schweiz. Gesellschaft für Endokrinologie 1	<p>Using a systematic literature search the scoping report aims to determine a) the clinical effectiveness and economic impact of vitD testing (CRQ), and b) the clinical effectiveness of vitD supplementation (URQ).</p> <p>The presented analysis is limited by the paucity of available studies to answer both CRQa and CRQb (n=3). We support the conclusion that from a full HTA on vitD testing no meaningful additional results will be obtained.</p> <p>Nevertheless, we would like to strengthen the fact that the report does not question vitD testing (and supplementation) in patient groups that we as endocrinologists are most concerned with (point 6, p. 16 and table 3).</p>	<p>The following text was added in section 6.1: "Repeated vitamin D testing in the context of vitamin D supplementation for osteoporosis treatment may be useful to assess compliance with supplements, adjustment of doses, and thereby optimal vitamin D levels to achieve efficacy and safety of osteoporosis treatment."</p>

	<p>Repeated vitD testing in the context of vitD supplementation in populations at risk (specifically with osteoporosis treatment) may be useful to assess compliance with supplements, adjustment of doses, and thereby optimal vitD levels to achieve efficacy and safety of osteoporosis treatment.</p>	
<p>SGED, Schweiz. Gesellschaft für Endokrinologie 2</p>	<p>The research question is of clinical and economical importance. The presented analysis is limited by the paucity of available studies to answer both CRQa and CRQb (n=3).</p> <p>The report does not question vitD testing (and supplementation) in patient groups that we as endocrinologists are most concerned with.</p> <p>ad p. 16: PICO 6.1. Population We agree on all excluded populations as mentioned in the report but would add the following persons to the excluded groups: "persons on chronic steroid medication" and "persons post organ transplantation"</p>	<p>The following text was added in section 6.1: "Persons using drugs affecting vitamin D metabolism, persons on chronic steroid medication, and persons under strict medical treatment such as persons post organ transplantation and persons..."</p> <p>We added the following text in the conclusions and executive summary: "Vitamin D testing is recommended for patients where it is medically necessary, and this is not disputed in the present report."</p>
<p>SGED, Schweiz. Gesellschaft für Endokrinologie 3</p>	<p>A comprehensive systematic literature search was performed to answer the CRQ.</p> <p>To answer the URQ the report states that "a systematic but non-comprehensive approach to literature search was pursued due to resource limitations". On this basis, "the evidence of effectiveness of vitD supplementation was generally mixed and not conclusive" (p. 35).</p>	<p>Same wording is now used in conclusion as in executive summary: "In regards to vitamin D supplementation, we pursued a systematic approach to the literature search and selection which was however non-comprehensive thus carrying a risk of bias".</p>
<p>SGED, Schweiz. Gesellschaft für Endokrinologie 4</p>	<p>The presented analysis is limited by the paucity of available studies to answer both CRQa and CRQb (n=3). We support the conclusion that from a full HTA on vitD testing no meaningful additional results will be obtained.</p>	<p>Thank you, we agree with not proceeding with HTA based of lack of available evidence on vitamin D testing.</p>
<p>SGED, Schweiz. Gesellschaft für</p>	<p>No HTA. see comments above</p>	<p>Thank you, we agree with not proceeding with HTA based of lack of available evidence on vitamin D testing.</p>

Endokrinologie 5		
Curafutura 1	Der vorgelegte Scoping-Report wurde methodisch sauber durchgeführt, ist klar strukturiert und liefert eigentlich ein klares Ergebnis. In der Diskussion wird dieses jedoch nicht deutlich genug dargestellt. Die von den Krankenversicherern übernommenen Kosten für Vitamin D-Tests sind in den vergangenen Jahren extrem angestiegen. Wie die Themeneingabe durch das BAG zeigt, betragen die Test-Kosten bereits 2014 über CHF 50 Mio. Eigene Analysen zeigen für das Jahr 2018 bereits weit über CHF 80 Mio. Dieser Betrag würde ausreichen, um die gesamte Bevölkerung mit potentiell Vitamin D-Mangel probatorisch zu behandeln, betragen doch die Kosten für die Vitamin D-Supplementation pro Person und Halbjahr (Winter) rund CHF 27.-. Dies steht in einem krassen Missverhältnis zu den Kosten der Testung.	Thank you for your feedback. We made a number of modifications to the discussion to improve clarity.
Curafutura 2	vgl. Abs. 4	No change required.
Curafutura 3		No change required.
Curafutura 4	Kernfrage (CRQ) der Themeneingabe des BAG war es, den Nutzen von Vitamin D-Testung versus Vitamin D-Supplementation ohne Testung darzustellen. Zu prüfen wären hier vor allem die Folgen einer Überversorgung, die sich jedoch erst ab einer hohen Konzentration einstellen. Bezüglich der Fragestellung nach dem Nutzen von Vitamin D-Supplementation (URQ) ergab sich keine klare Evidenz. Negative Folgen wurden keine nachgewiesen.	The following text was already incorporated into the report and has been adapted slightly: "Supplementation with a dose of 600 to 800 IU of vitamin D per day is recommended for adults. Risks of overtreatment with vitamin D appear to be low and related immediate adverse effects (i.e. poisoning) are reported rarely (25-27). Most studies of vitamin D supplements have used doses of 400–1000 IU/day, have not been associated with evidence of adverse effects, and it is generally held that doses up to 2000 IU/day are safe [28]."

Curafutura 5	<p>besser: nicht notwendig</p> <p>Trotz umfangreicher und sorgfältig durchgeführter Literaturrecherche wurde im Scoping keine Evidenz für einen Nutzen von Vitamin D – Tests gefunden. Somit fehlt nicht nur der Nachweis der Wirksamkeit der Vitamin D-Testung. Es muss auch auf die fehlende Wirtschaftlichkeit verwiesen werden. Die Durchführung einer Full-HTA erübrigt sich aufgrund der vorgelegten Datenlage ganz klar. curafutura schlägt vor, die Arbeit mit dem vorliegenden Scoping-Report abzubrechen.</p> <p>Die verfügbaren Informationen sind ausreichend, um die Testung abzulisten bzw. - wie bereits in vielen Ländern praktiziert - sehr stark nach medizinischen Kriterien zu limitieren. Dies wird nicht ohne Widerstand der Betreiber von Laboratorien und Praxislaboratorien geschehen. Im Vergleich zum Ausland sind die Preise für Vitamin D-Tests stark überhöht. Das hohe Preisniveau auf der Analyseliste könnte zur Zunahme der Test beigetragen haben.</p>	The following text was added in section “Feasibility of HTA and conclusions”: "Also, the study situation regarding the cost-effectiveness of vitamin D tests is limited"
Schweizerische Gesellschaft für Rheumatologie 1	<p>Umfassender Forschungsbericht zur Frage, ob Vitamin D Testing im Serum in Bezug auf weitere Diagnostik und Therapie einen signifikanten Einfluss hat oder nicht.</p> <p>Auf Grund der konsultierten Literatur lässt der Scoping Bericht diese Frage offen, da die Literatur dazu keine eindeutige Antwort zulässt.</p> <p>Wir sind mit der Auswahl der Literatur und der Schlussfolgerung einverstanden.</p> <p>Wir unterstützen die Empfehlung des Scoping Berichtes, dass vor einer Beantwortung der oben gestellten Frage weitere Forschungsarbeit notwendig ist und deshalb die Frage zur Zeit offen gelassen werden muss.</p>	Thank you for engaging with the report. Your agreement with our overall conclusions is noted.
Schweizerische Gesellschaft für Rheumatologie 2		No change required.
Schweizerische Gesellschaft für Rheumatologie 3		No change required.

Schweizerische Gesellschaft für Rheumatologie 4		No change required.
Schweizerische Gesellschaft für Rheumatologie 5	No HTA. Fehlen von publizierten wissenschaftlichen Grundlagen zur Beantwortung der eingangs gestellten Frage.	No change required.