Consolidated stakeholder feedback

HTA protocol

Magnesium supplementation

Stakeholders (SH; in alphabetical order) that have provided comments:

1	Association Suisse des Spécialités Pharmaceutiques Grand Public (ASSGP), Schweizerischer Fachverband für Selbstmedikation
2	Biomed AG (BM)
3	Doetsch Grether AG (DG)
4	Groupement Romand de l'Industrie Pharmaceutique (GRIP)
5	OM Pharma Suisse SA (OM)
6	Pierre Fabre Pharma AG/Nutrimed AG (PF/N)
7	prio.swiss (PS)
8	Schweizerische Neurologische Gesellschaft (SNG)

SH	SH comment	Reply authors / BAG & implemented changes
	Comments regarding the research question	
2 (BM)	Fehlerhafte Informationen stellen die Qualität des Protokolls in Frage, etwa falsche Referenzwerte für Gesunde, ungenaue Dosierungsangaben und Mängel beim Kapitel zur Bioverfügbarkeit. Incorrect information calls into question the quality of the protocol, such as incorrect reference values for healthy individuals, inaccurate dosage information and deficiencies in the chapter on bioavailability.	Thank you for your feedback. The section on National Reference Values (NRVs) has been removed from the protocol to avoid confusion. The protocol will only focus on the dose ranges of the approved magnesium supplements that are listed on Swissmedic. Implemented change: Background section on NRVs removed.
5 (OM)	Un problème central de ce protocole d'ETS réside dans l'utilisation sélective et potentiellement trompeuse des Lignes Directrices de Pratique Clinique (CPGs). Le protocole fait référence à plusieurs lignes directrices, mais se base principalement sur une seule source, à savoir Topka et al. 2023, sans justification. Cette publication de 2023 favorise les étirements comme intervention privilégiée pour le traitement des crampes musculaires par rapport à la supplémentation en magnésium. En privilégiant cette	The clinical practice guideline (CPG) authored by Topka et al. 2023 has been produced by the German Society of Neurology (DNG). This CPG has been cited to further inform the selection of muscle cramps as an appropriate indication for which magnesium is used. It has also been useful to identify and select potentially relevant comparators.

	ligne directrice, l'évaluation risque d'être biaisée contre la supplémentation en magnésium, tout en ignorant d'autres lignes directrices qui reconnaissent son potentiel thérapeutique dans le soulagement des crampes. Une évaluation équilibrée devrait prendre en compte un éventail plus large de lignes directrices pour fournir une image plus représentative des perspectives cliniques. A central problem with this HTA protocol is the selective and potentially misleading use of Clinical Practice Guidelines (CPGs). The protocol references several guidelines but relies primarily on a single source, Topka et al. 2023, without justification. This 2023 publication favors stretching as the preferred intervention for treating muscle cramps over magnesium supplementation. By privileging this guideline, the assessment risks being biased against magnesium supplementation, while ignoring other guidelines that recognize its therapeutic potential in relieving cramps. A balanced assessment should consider a broader range of guidelines to provide a more representative picture of clinical perspectives.	No comparative data from this CPG has been cited. The full HTA will seek to explore the comparison between magnesium and standard of care (including stretching) and present results from published primary studies identified in the systematic review. No change needed.
5 (OM)	Une autre préoccupation concerne l'utilisation de références incomplètes ou anonymes, ce qui rend difficile la vérification indépendante des principales affirmations. La transparence dans la documentation des sources est essentielle pour garantir la crédibilité scientifique. Another concern is the use of incomplete or anonymous references, which makes it difficult to independently verify key claims. Transparency in documenting sources is essential to ensure scientific credibility.	Thank you for your feedback. Besides the consultation of clinical experts, the approach for identifying relevant PICO-questions also included the consultation of clinical practice guidelines from Switzerland and from other countries. In addition, Swiss medical societies were contacted during the stakeholder process and were offered the opportunity to provide feedback on the protocol. Expert advisors in HTA projects remain anonymous to preserve their independence. No change needed.
7 (PS)	The HTA protocol is methodologically sound, addresses a health policy-relevant question and has a transparent and structured approach.	Thank you for your feedback. No change needed.
8 (SNG)	Die Schweizerische Neurologische Gesellschaft hat zur Methodologie des Protokolls keine Ergänzungungsvorschläge. Allerdings wurde in den Überlegungen zur Indikationsstellung nicht berücksichtigt, dass Magnesium auch zur Migräneprophylaxe empfohlen wird. Dies entspricht nicht nur den Therapieempfehlungen der Schweizerischen Kopfwehgesellschaft, sondern ist auch in der AWMF-Leitlinie "Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne" verankert. Zudem gab es entsprechende Empfehlungen der AAN und der AHS. Generell gilt eine hochdosierte orale Magnesiumtherapie (ca. 600 mg) als sichere, kostengünstige und effektive Option zur Migränebehandlung. Daher sollte die Indikation zur Migräneprophylaxe sowie eine mögliche Zulassung hierfür überprüft werden. The Swiss Neurological Society has no suggestions for additions to the methodology of the protocol. However, the considerations regarding the indication did not take into account that magnesium is also recommended for migraine prophylaxis. This not only corresponds to the treatment recommendations of the Swiss Headache Society, but is also anchored in the AWMF guideline "Treatment of migraine attacks and prophylaxis of migraine". There were also corresponding recommendations from the AAN and the AHS. In general, high-dose oral magnesium therapy (approx. 600 mg) is considered a safe, cost-effective and effective option for migraine treatment. Therefore, the indication for	Thank you for your feedback. Migraine prophylaxis does not correspond to a licensed indication of magnesium and is therefore outside the scope of this HTA protocol. No change needed.

	migraine prophylaxis and possible approval for this should be reviewed.	
	Comments regarding the PICO	
2 (BM)	Zum Protokoll betreffend Population 2: Serum-Mg-Spiegel haben eine eingeschränkte Aussagekraft, zumal die Grenzwerte in der Literatur uneinheitlich sind. Hinzu kommen Unterschiede zwischen Labors und beim einzelnen Patienten je nach Analysezeitpunkt. Intrazellulär kann zudem auch bei Mg-Serum-Normwerten ein Mangel bereits manifest sein. Die Mg-Therapie ist in den Händen des schlechten Arztes unzulänglich. Das geplante HTA kann dieser notorischen Schwierigkeit bei jeder Arznei aber nicht begegnen. Regarding the protocol concerning Population 2: Serum Mg levels are of limited significance, especially since the threshold values in the literature are inconsistent. In addition, there are differences between laboratories and between individual patients depending on the time of analysis. Intracellularly, a deficiency can also be manifest even when serum Mg values are within normal limits. Mg therapy is inadequate in the hands of a bad doctor. However, the planned HTA cannot address this notorious difficulty for every drug.	Thank you for your feedback. We agree that determining the magnesium status of subjects seems to be difficult and that normal values are controversial. As normal values also vary between laboratories, the definitions of magnesium status used in the primary studies will be taken at face value. The external validity and transferability of these definitions to Switzerland will be assessed in the full HTA. No change needed.
2 (BM)	Die Dosierungsgrenze von 250 mg Mg/d ist wissenschaftlich nicht haltbar, da der für Nahrungsergänzungsmittel geltende «tolerable upper intake level» fälschlicherweise auf eine Arzneimitteltherapie übertragen wird. The dosage limit of 250 mg Mg/day is not scientifically tenable, since the “tolerable upper intake level” applicable to dietary supplements is falsely applied to drug therapy.	Thank you for your feedback. The NRVs has been removed from the protocol. The protocol will only focus on the dose ranges of the approved magnesium supplements that are listed on Swissmedic. Implemented change: Background section on NRVs removed.

3 (DG)	**Part 1:** Anonyme Experteneinzelmeinungen (z. B. für Wahl von Vergleichstherapien oder Bestimmung von Populationsgrössen) sind als Quelle höchst subjektiv und nicht zulässig. Die Evaluation für die beiden definierten Populationen muss auf wissenschaftlichen Daten für diese Populationen beruhen. Vermischungen mit oder Extrapolation aus anderen Populationen sind nicht zulässig. **Part 2:** „Ohne bewiesene Hypomagnesiämie" ist mit grossen praktischen Problemen verbunden. Eine Serummessung von Mg genügt nicht, um einen Mangel auszuschliessen, da sie wenig aussagekräftig ist, Grenzwerte nicht etabliert sind, Mg-Mangel intrazellulär vorliegen kann oder Messwerte aufgrund der Präanalytik verfälscht sind. Eine Beurteilung von Symptomatik und Anamnese (Grund-/Begleiterkrankungen, Arzneimittel, Lebensstil etc.) ist immer prioritär. **Part 3:** Komplexe Ein- oder Ausschlusskriterien können erheblichen Ressourcenverbrauch auslösen, der die Kosten der günstigen, häufigen und unkomplizierten Magnesium-Arzneimittel schnell übersteigt (teure Arzneimittel, Labortests, Konsultationen, Kontrollen, Überweisungen etc). Ebenfalls wird durch komplexe Restriktionen die Therapie Patienten u. U. vorenthalten, welche eine klare Indikation dafür haben. Deshalb ist diese Formulierung auszuschliessen (oder mindestens praxisgerecht anzupassen). Mögliche Rationierungseffekte sind zu vermeiden und in den ethischen Analysen zu berücksichtigen. **Part 1:** Anonymous individual expert opinions (e.g. for the selection of comparative therapies or the determination of population sizes) are highly subjective and not permissible as a source. The evaluation for the two defined populations must be based on scientific data for these populations. Mixing with or extrapolation from other populations is not permitted. **Part 2:** "Without proven hypomagnesemia" is associated with major practical problems. A serum measurement of Mg is not sufficient to rule out a deficiency, as it is not very meaningful, limit values are not established, Mg deficiency can be present intracellularly or measured values are falsified due to pre-analytics. An assessment of symptoms and anamnesis (underlying/concomitant diseases, medication, lifestyle, etc.) is always a priority. **Part 3:** Complex inclusion or exclusion criteria can trigger considerable resource consumption, which quickly exceeds the costs of inexpensive, common and uncomplicated magnesium medications (expensive medications, laboratory tests, consultations, checks, referrals, etc.). Complex restrictions may also prevent therapy from being used by patients who have a clear indication for it. This formulation should therefore be excluded (or at least adapted to suit practice). Possible rationing effects must be avoided and taken into account in ethical analyses.	Thank you for your feedback. **Part 1:** Besides the consultation of clinical experts, the approach for identifying relevant PICO-questions also included the consultation of clinical practice guidelines from Switzerland and from other countries. In addition, Swiss medical societies were contacted during the stakeholder process and were offered the opportunity to provide feedback on the protocol. Expert advisors in HTA projects remain anonymous to preserve their independence. As outlined in the protocol, the assessment of the evidence for these two populations will be based on a systematic review in the full HTA. **Part 2:** We agree that determining the magnesium status of subjects seems to be difficult and that normal values are controversial. As normal values also vary between laboratories, the definitions of magnesium status used in the primary studies will be taken at face value. The external validity and transferability of these definitions to Switzerland will be assessed in the full HTA. As for the magnesium values of individual patients, if baseline and follow-up magnesium levels (serum or tissue) are reported in the included studies, these will be collected and will be commented on in the full HTA. **Part 3:** Policy questions, such as potential regulations do not fall into the remit of the HTA. Factors such as resource consumption/implementation are likely to be investigated when assessing the organisational, social, ethical and legal issues in the full HTA report. Budget impact/costs will also be assessed in the full HTA report. No change made.
3 (DG)	Bei der Steinbildung wirkt primär die Citrat-Komponente, Magnesium höchstens sehr untergeordnet (s. Referenzen im Protokoll). Darum ist Population 1 (P1) aus diesem HTA zu Magnesium-Supplementation auszuschliessen. Kalium-Citrate als Vergleichstherapie in P1 werden kaum eingesetzt von Hausärzten und lösen Unterversorgung, Folgekontrollen, Überweisungen etc. aus aufgrund der Gefahr von und Angst vor Hyperkaliämien. Ebenso lösen Thiazide unerwünschte Wirkungen (Elektrolyte), Interaktionen und damit weiteren Ressourcenverbrauch aus (Kontrollen, Konsultationen). Urocit ist erheblich teurer als Magnesium-Arzneimittel. The citrate component has a primary effect on stone formation, while magnesium has a very minor effect (see	Thank you for your feedback. Magnesium citrate may work by binding to dietary oxalate in the intestines, which reduces intestinal absorption of oxalate and, consequently, reduces urinary oxalate excretion. However, this does not exclude Population 1 from the proposed HTA based on the effect of the citrate component. As potential comparators to magnesium (citrate or oxide), other citrate salts (potassium or sodium) will be investigated. The safety of all interventions/ comparators, including potassium citrate and thiazide, will also be assessed. Factors such as resource consumption/implementation are likely to be investigated when assessing the

	references in the protocol). Population 1 (P1) is therefore excluded from this HTA on magnesium supplementation. Potassium citrates are rarely used by GPs as a comparative therapy in P1 and result in undersupply, follow-up checks, referrals, etc. due to the risk of and fear of hyperkalemia. Thiazides also cause undesirable effects (electrolytes), interactions and thus further resource consumption (checks, consultations). Urocit is considerably more expensive than magnesium drugs.	organisational, social, ethical and legal issues in the full HTA report. Budget impact/costs will also be assessed in the full HTA report. No change needed.
3 (DG)	Die Vergleichsarzneimittel für P2 sind für diese Population nicht zugelassen und darum aus dem HTA auszuschliessen. Ausserdem sind sie mit erheblichen Sicherheitsrisiken (UAW, Abhängigkeit) und Ressourcenverbrauch verbunden (Mangement von UAW, Kontrollen, Konsultationen etc.). Die Implementation von Stretching dürfte ebenfalls erheblich Folgekosten für die Umsetzung (Physiotherapie-Verschreibungen o. ä.) auslösen und schwierig umzusetzen sein. The comparator drugs for P2 are not approved for this population and should therefore be excluded from the HTA. In addition, they are associated with significant safety risks (ADRs, dependence) and resource consumption (management of ADRs, controls, consultations, etc.). The implementation of stretching is also likely to trigger significant follow-up costs for implementation (physiotherapy prescriptions, etc.) and be difficult to implement.	Thank you for your feedback. The list of comparators for both muscle cramps and calcium oxalate urolithiasis have been updated to only include those that are recommended by CPGs and also licensed and reimbursed for use in these two populations (as per Swissmedic/ Spezialitätenliste [SL]). The safety and adverse event data reported for all treatments (both the intervention and comparators in both populations) will be extracted and reported in the full HTA report. Factors such as resource consumption/implementation are likely to be investigated when assessing the organisational, social, ethical and legal issues in the full HTA report. Budget impact/costs will also be assessed in the full HTA report. Implemented change: list of comparators for both muscle cramps and calcium oxalate urolithiasis have been checked against Swissmedic and the SL to ensure they are licensed for these indications. Several comparators removed. See Section 3.3 for changes.
3 (DG)	Das Protokoll scheint Nahrungsergänzungsmittel und Arzneimittel zu vermischen (z. B. bei Dosierungen, Subgruppen). Für das HTA sind ausschliesslich Daten und zugelassene Dosierungen von Arzneimitteln zulässig (wie 300 bis 600 mg Magnesium Diasporal pro Tag für mind. 6 Wochen). The protocol appears to mix dietary supplements and drugs (e.g. in terms of dosages, subgroups). For the HTA, only data and approved dosages of drugs are allowed (such as 300 to 600 mg Magnesium Diasporal per day for at least 6 weeks).	Thank you for your feedback. The section on NRVs has been removed from the protocol. The protocol will only focus on the dose ranges of the approved magnesium supplements that are listed on Swissmedic. Implemented change: Background section on NRVs removed.
5 (OM)	Les critères d'évaluation pour la supplémentation en magnésium semblent plus stricts que pour les alternatives non pharmacologiques comme les étirements pour les crampes musculaires. Le protocole examine l'efficacité du magnésium, citant des études contradictoires, mais ne tient pas compte des incohérences similaires dans les études évaluant les étirements. Une approche scientifique uniforme devrait être appliquée à toutes les interventions pour des comparaisons équitables et éviter les biais de confirmation. Pour une analyse complète, il est également important de prendre en compte les besoins de populations spécifiques, telles que les patients en maisons de retraite, les patients atteints de troubles mentaux ou en situation de mobilité réduite qui ne peuvent pas pratiquer d'étirements. The evaluation criteria for magnesium supplementation appear to be stricter than for nonpharmacological alternatives such as stretching for muscle cramps. The protocol reviews the effectiveness of magnesium, citing conflicting studies, but does not address similar inconsistencies in studies evaluating stretching. A uniform scientific approach should be applied to all interventions for fair comparisons and to avoid confirmation bias. For a complete analysis, it is also important to consider the needs of specific populations, such as nursing home patients, patients with mental health conditions, or those with limited mobility who are unable to perform stretching.	The topic of the proposed HTA is magnesium supplementation, with the following policy question: “Should oral magnesium supplements (magnesium salts) continue to be reimbursed for patients without proven hypomagnesaemia, and if so for which indications?” Therefore, the intervention of interest must be magnesium. The protocol currently does not review the effectiveness or safety of magnesium compared to the identified comparators. This review will be conducted during the HTA phase**,** and no prior assumptions have been made in the protocol. Any inconsistencies/limitations that are identified during the HTA phase will be addressed in the applicability section, with any additional issues discussed in the ethical, legal, social and organisational issues section. No change needed.

5 (OM)	Dans la section 3.3.2, plusieurs alternatives pharmacologiques sont mentionnées pour le traitement des crampes musculaires. Cependant, ces alternatives présentent des défis cliniques et financiers (effets indésirables, potentiel de dépendance élevé, etc.) qui doivent être pris en compte par rapport au magnésium, connu pour avoir très peu d'effets indésirables[1]. De plus, ces interventions alternatives ne sont pas recommandées par les lignes directrices. Il est essentiel d'appliquer des critères comparables pour évaluer les médicaments à base de magnésium et les comparateurs. In section 3.3.2, several pharmacological alternatives are mentioned for the treatment of muscle cramps. However, these alternatives present clinical and financial challenges (adverse effects, high dependence potential, etc.) that must be considered compared to magnesium, which is known to have very few adverse effects1. Furthermore, these alternative interventions are not recommended by the guidelines. It is essential to apply comparable criteria to evaluate magnesium-based drugs and comparators.	Thank you for your feedback. The list of comparators for both muscle cramps and calcium oxalate urolithiasis have been updated to only include those that are recommended by CPGs and also licensed and reimbursed for use in these two populations (as per Swissmedic/SL). The safety and adverse event data reported for all treatments (both the intervention and comparators in both populations) will be extracted and reported in the full HTA report. Implemented change: list of comparators for both muscle cramps and calcium oxalate urolithiasis have been checked against Swissmedic and the SL to ensure they are licensed for these indications. Several comparators have been removed, and further non-pharmacological treatments have been added. See Section 3.3 for changes.
5 (OM)	Le document remet en question l'efficacité du magnésium, mais ne mentionne pas suffisamment sa sécurité. Le magnésium est généralement bien toléré, avec peu d'effets indésirables aux doses recommandées1. Une évaluation complète devrait prendre en compte à la fois l'efficacité et la sécurité pour garantir des recommandations basées sur une évaluation bénéfices-risques. The document questions the efficacy of magnesium, but does not adequately address its safety. Magnesium is generally well tolerated, with few adverse effects at recommended doses1. A comprehensive assessment should consider both efficacy and safety to ensure recommendations are based on a benefit-risk assessment.	In Section 4 of the protocol, adverse events are listed as an outcome that will be assessed in the full HTA in order to evaluate safety. This outcome is relevant to both calcium oxalate urolithiasis and muscle cramps. No change needed.
6 (PF/N)	Eingrenzung der Zielpopulation: Die Zielpopulation schliesst Patienten ab vier Jahren ein, ohne differenzierte Altersgruppenanalyse. Dies birgt das Risiko einer ungenauen Extrapolation von Studienergebnissen auf verschiedene Altersgruppen. Eine detailliertere Unterteilung könnte die Validität der Ergebnisse verbessern. Narrowing down the target population: The target population includes patients aged four years and older, without a differentiated age group analysis. This carries the risk of inaccurate extrapolation of study results to different age groups. A more detailed subdivision could improve the validity of the results.	Noted. The authors do not expect to find many (if any) studies conducted in patients <18 years. However, in Section 7.5.4, a new subgroup has been added to ensure that outcomes are analysed separately in patients <18 years and ≥18 years. Change implemented: age subgroup added to Section 7.5.4 (age [<18 years, ≥18 years]).
6 (PF/N)	Fehlende Berücksichtigung individueller Magnesiumstatus-Werte und Definition der Hypomagnesiämie: Die Definition der Hypomagnesiämie sollte eindeutig sein. Eine Abfrage der Referenzbereiche von Magnesium im Serum in verschiedenen Universitäts- und Kantonsspitälern der Schweiz ergibt Abweichungen des unteren Wertes von bis 16%. Eine genauere Definition der Ein- und Ausschlusskriterien wäre wünschenswert. Lack of consideration of individual magnesium status values and definition of hypomagnesemia: The definition of hypomagnesemia should be clear. A query of the reference ranges for magnesium in serum in various university and cantonal hospitals in Switzerland shows deviations of the lower value of up to 16%. A more precise definition of the inclusion and exclusion criteria would be desirable.	The definitions of hypomagnesemia that are used in the primary evidence during the HTA phase will be taken into consideration. The HTA will draw on the included studies to provide relevant details on the methods/criteria they have used to include patients who do not have proven hypomagnesemia. Meaning, if a study says it has excluded patients with hypomagnesemia, this will be taken at face value. The external validity and transferability of these definitions to Switzerland will be assessed in the full HTA. As for the magnesium values of individual patients, if baseline and follow-up magnesium levels (serum or tissue) are reported in the included studies, these will be collected and will be commented on in the full HTA. No change needed.
6 (PF/N)	Unklare Definition der Vergleichsgruppen: Der Protokollentwurf nennt „Standard of Care“ als Vergleich, ohne diesen präzise zu definieren. Eine genauere Spezifikation der Standardtherapien in der Schweizer Praxis ist	Typically, standard of care includes treatments that are accepted by medical experts as a proper treatment. Therefore, this would exclude both placebo and no treatment. The comparators in the protocol have been

[1] Adomako, E. A., & Yu, A. S. L. (2024). Magnesium Disorders: Core Curriculum 2024. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, *83*(6), 803–815. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2023.10.017

	erforderlich, um eine adäquate Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Unclear definition of the comparison groups: The draft protocol mentions “standard of care” as a comparison without defining it precisely. A more precise specification of standard therapies in Swiss practice is required to ensure adequate comparability.	refined to only include those that are licensed for calcium oxalate urolithiasis and muscle cramps in Switzerland. Implemented change: Potential comparators as identified via CPGs that have insufficient evidence for a recommendation have been removed (i.e. calcium carbonate, calcium channel blockers, gabapentin), these comparators are also not relevant to the Swiss healthcare context (per licensed indications on Swissmedic/SL).
7 (PS)	Chapter 4.2 "Muscle cramps" addresses the frequency, intensity and duration of muscle cramps. It can be noted that both the definition and the clinical relevance of muscle cramps are unclear. For example, it is not clearly defined which reduction in cramp frequency is considered clinically significant. This makes it difficult to interpret the results.	Thank you for your feedback. Muscle cramp definition is provided in Section 2.3 of the protocol. Minimal clinically important differences (MCIDs) for these outcomes will be identified and investigated during the HTA phase. No change needed.
7 (PS)	Chapter 5 "Population, Intervention, Comparator, Outcome": In the PICO table, the individual medicinal products are listed in the form of the approved brands. It is considered more appropriate to focus on the various magnesium salts in the PICO and to include all possible salts for both listed indications. If sufficient data is available, a corresponding subgroup analysis is very welcome as it is already planned (Chapter 7.5.4).	Amended per suggestion. Change implemented: Brand names removed from PICO tables and replaced with the magnesium compounds of interest that are relevant to each population.
7 (PS)	Chapter 12.3 "Rationale for excluded indications" addresses the reasons for the exclusion from the HTA of a number of indications for magnesium supplementation. For the indications excluded by the HTA, guidelines and in some cases specialists were consulted. However, it remains unclear in which indications magnesium is prescribed by primary care practitioners. It is therefore important to also describe the exclusion of these indications in the planned HTA report and to explain their exclusion in a profound way (lack of scientific basis, lack of recommended guidelines). This is important in view of later discussions on limitation restrictions.	Thank you for your feedback. The licensed indications fall within the remit of different specialities, therefore clinicians from these specialties were consulted to confirm the appropriateness of prescribing magnesium for these indications. We do agree that the exclusion of these indications should also be explained in the full HTA report as done in the HTA protocol. This will be taken on notice and considered during the HTA phase. No change needed.
7 (PS)	According to chapter 12.3.2 "Cardiac tachycarrhythmias" and to chapter 12.3.3 "Coronary heart disease", there is no evidence that magnesium reduces arrhythmias or significantly improves coronary heart disease in patients without a proven deficiency.	Noted. No supporting information from guidelines was identified for the use of oral magnesium for cardiac tachyarrhythmias or coronary heart disease. The clinical experts consulted suggested that oral magnesium is not prescribed for these indications in Switzerland. No change needed.
7 (PS)	According to the explanations in chapter 12.3.7 "Restless legs syndrome" (RLS), there is no evidence that magnesium brings about a clinically relevant improvement in RLS. It is therefore proposed that the Swissmedic authorization for these indications should be reviewed and compared with the current evidence. If magnesium is not effective in these indications, the authorization should be restricted or adjusted.	Noted. The neurologist consulted suggested that oral magnesium is not used in clinical practice by neurologists and is not recommended in CPGs relevant to Swiss practice. The review and definition of the licensed indications does not fall within the remit of the FOPH. No change needed.
	Comments regarding data extraction, analysis and synthesis	
2 (BM)	Eine Verbesserung der HTA-Resultate könnte durch die Erhöhung der Untersuchungsgranularität bei den evaluierten Daten erreicht werden. Insbesondere gilt es die HypoMg-Schwellenwerte der einzelnen Studien vergleichend zu analysieren, ebenso ist nach Unterschieden in den Studienpopulationen zu fragen. So kann mutmasslich in bestimmten Weltregionen ein Auftreten von Muskelkrämpfen mit einem Mangel an anderen Stoffen einhergehen, so dass eine Mg-Therapie keinen klinischen Unterschied bewirkt. Das Protokoll sollte eine standardisierte Definition für HypoMg vorsehen und den diagnostischen Stellenwert der Anamnese (z. B. Risikofaktoren für einen Mg-Mangel wie bestimmte Grunderkrankungen oder Arzneimittel) sowie der Mangelsymptomatik stärker berücksichtigen.	The definitions of hypomagnesemia that are used in the primary evidence during the HTA phase will be taken into consideration. The HTA will draw on the included studies to provide relevant details on the methods/criteria they have used to include patients who do not have proven hypomagnesemia. Meaning, if a study says it has excluded patients with hypomagnesemia, this will be taken at face value. The external validity and transferability of these definitions to Switzerland will be assessed in the full HTA. As for the magnesium values of individual patients, if baseline and follow-up magnesium levels (serum or tissue) are reported in the included studies, these will be collected and will be commented on in the full HTA.

	An improvement in the HTA results could be achieved by increasing the granularity of the evaluated data. In particular, the HypoMg threshold values of the individual studies should be analyzed comparatively, and differences in the study populations should be investigated. For example, in certain regions of the world, the occurrence of muscle cramps can presumably be associated with a deficiency of other substances, so that Mg therapy does not make a clinical difference. The protocol should provide a standardized definition for HypoMg and take greater account of the diagnostic value of the medical history (e.g. risk factors for Mg deficiency such as certain underlying diseases or drugs) and the symptoms of deficiency.	Regarding differences in the study populations, these differences (in the identified/included studies) will be compared to the Swiss healthcare setting in the full HTA. No change needed.
2 (BM)	Der pauschale Ausschluss von Cross-Over-Studien ist nicht haltbar. Wertvolle Informationen zur Wirksamkeit und insbesondere Sicherheit bleiben unberücksichtigt. The blanket exclusion of cross-over studies is not tenable. Valuable information on efficacy and especially safety is not taken into account.	Agreed. Section 7.2 of the protocol has been amended. Change implemented: "Comparative RCTs that include cross-over (with or without a washout period) will be eligible for inclusion, but only data of the first assigned treatment up until cross-over will be included, due to the likely continued therapeutic effect from magnesium that has been stored intracellularly and absorbed into bone.[2]"
2 (BM)	Weiter führen unzureichend konkretisierte Ein- bzw. Ausschlusskriterien zu einer heterogenen Studienpopulation und verringern die Aussagekraft der Ergebnisse. Die Analyse von Heterogenität beschränkt sich ausschliesslich auf statistische, nicht aber klinische und methodische Heterogenität. Unklar bleibt, welche Aussagen explorativ sind, und wie sie interpretiert werden. Explorative Analysen dürfen nicht für definitive Empfehlungen herangezogen werden. Eine entsprechende Kennzeichnung ist nötig. Furthermore, insufficiently specified inclusion and exclusion criteria lead to a heterogeneous study population and reduce the significance of the results. The analysis of heterogeneity is limited exclusively to statistical, but not clinical and methodological heterogeneity. It remains unclear which statements are exploratory and how they are interpreted. Exploratory analyses must not be used for definitive recommendations. Appropriate labeling is necessary.	Clinical, statistical and methodological heterogeneity will all be considered in the full HTA and where differences are identified subgroup and sensitivity analyses will be conducted. This is reflected across different section of the protocol, for example: <u>Clinical heterogeneity (see Section 7.3 and 7.5.4 of protocol):</u> - Population differences: age, type of muscle cramps - Intervention differences: dosage, duration, frequency, compound - Comparator differences: dosage, duration, frequency - Outcome differences: intention-to-treat/per protocol, number of events or change scores etc. <u>Statistical heterogeneity (see Section 7.5.2 of protocol):</u> - Tau^2, I^2 statistic, prediction intervals <u>Methodological heterogeneity (see Section 7.5.1 and 7.5.4 of protocol):</u> - Meta-analysis methods: pooling of data only where methodological characteristics are similar (e.g. grouping RCTs and grouping NRSIs, not combining the study designs), use of random-effects models (as this method assumes studies estimate different true effect sizes) rather than fixed effects models - Sensitivity analyses: removing studies of high/critical risk of bias (per RoB 2.0 and ROBINS-I) The proposed data synthesis methods and subgroup/sensitivity analysis methods are not exploratory in nature, all will be implemented if there is reason to do so. No change needed.
2 (BM)	Der Cut-off der Behandlungsdauer ist angemessen. Es wird nicht berücksichtigt, dass eine stabile Baseline von 4 – 8 Wochen essenziell ist, um die Symptome zuverlässig zu erfassen. Bei den Einschlusskriterien sollte konkretisiert werden, was unter «any dosage/treatment duration» zu verstehen ist. The cut-off for the treatment duration is appropriate. It does not take into account that a stable baseline of 4 - 8 weeks is essential to reliably record the symptoms. The inclusion criteria should specify what is meant by "any dosage/treatment duration".	Noted. However, treatment duration will be guided by the included studies. The proposed HTA will not include or exclude any studies based on the treatment duration of oral magnesium therapy. The issue of the reliability of the symptoms of baseline will be considered in the interpretation of the available evidence. No change needed.

[2] Jahnen-Dechent W, Ketteler M. Magnesium basics. Clin Kidney J 2012;5(Suppl 1):i3-i14.

3 (DG)	Neben Experteneinzelmeinungen sind auch aggregierte epidemiologische Schätzungen für die Bestimmung von Populationsgrössen oder Budget Impact inadäquat und ungenügend. Methodisch angemessene, belastbare, repräsentative, wissenschaftlichen Standards genügende Datenquellen sind erforderlich. In addition to individual expert opinions, aggregated epidemiological estimates are also inadequate and insufficient for determining population sizes or budget impact. Methodologically appropriate, reliable, representative data sources that meet scientific standards are required.	Thank you for your feedback. The authors have attempted to obtain Swiss-specific data of the prescribing practices of magnesium in Switzerland in order to inform the protocol. However while data on the number of prescriptions re-imbursed by the OKP for magnesium are available, little evidence is available for the prescription practice per indication in Switzerland. Without Swiss-specific data to quantify prescribing practices, the HTA will likely need to rely on epidemiological estimates combined with expert opinion to estimate the size of the target populations for the muscle cramps and urolithiasis without proven hypomagnesaemia indications. These epidemiological estimates would only be used for these two indications for the purposes of informing the BIAs, not for any aggregate estimates across all magnesium users. Use of epidemiological estimates is a standard approach in BIA. No change needed.
3 (DG)	Das HTA sollte mögliche Substitutionseffekte und alle verursachten Folgekosten durch eine Einschränkung der Magnesiumvergütung einschliessen und angemessen, faktenbasiert berücksichtigen. Die kostengünstigen Magnesium-Arzneimittel würden durch Alternativen ersetzt, die teuer sind, aufwändige Folgeanalysen und -konsultationen oder Überweisungen zum Spezialisten auslösen. Dies ist kontraproduktiv. The HTA should include possible substitution effects and all subsequent costs caused by a restriction of magnesium reimbursement and take them into account appropriately and in a fact-based manner. The inexpensive magnesium medicines would be replaced by alternatives that are expensive, trigger complex follow-up analyses and consultations or referrals to specialists. This is counterproductive.	Thank you for your feedback. As per Section 8 of the protocol, the HTA *may* seek to define the financial implications of certain policy changes in relation to the included indications (i.e. muscle cramps and calcium oxalate urolithiasis, in the absence of hypomagnesemia). The appropriateness of modelling such scenarios will be assessed during the HTA based on findings of the clinical evaluation, and in consultation with the FOPH. If performed, these analyses would assess the change in magnesium use resulting from the policy change as well as any changes in use of other healthcare resources (e.g. associated healthcare services, comparator services, resources consumed in managing related health consequences) to estimate the net financial impact to the healthcare payer. No change needed.
5 (OM)	Une lacune scientifique importante dans le protocole est l'absence de différenciation des dosages de magnésium. Des études ont montré que les bienfaits du magnésium dépendent de la dose, avec des doses plus élevées souvent associées à une plus grande efficacité clinique1. Cependant, le protocole ne prend pas en compte cette relation, ce qui peut conduire à des conclusions trompeuses sur l'efficacité globale du magnésium. Une analyse plus précise devrait évaluer les résultats en fonction des variations de dosage afin de refléter pleinement le potentiel de la supplémentation. A significant scientific gap in the protocol is the lack of differentiation of magnesium dosages. Studies have shown that the benefits of magnesium are dose-dependent, with higher doses often associated with greater clinical efficacy1. However, the protocol does not account for this relationship, which may lead to misleading conclusions about the overall efficacy of magnesium. A more accurate analysis should evaluate the results based on dosage variations to fully reflect the potential of supplementation.	Thank you for your feedback. Regarding dosage, amendments have been made to Section 3 (Technology description), Section 5 (PICO) and Table 3 (inclusion/exclusion criteria). As aforementioned, the protocol will only focus on the dose ranges of the approved magnesium supplements that are listed on Swissmedic. Furthermore, as per Section 7.5.4 of the protocol, *a priori* subgroup analysis of different doses will seek to capture the efficacy of dose variations. Implemented change: Subgroup analyses have been amended to investigate magnesium dosage which has been based on the standard doses of the listed magnesium supplements on Swissmedic [i.e. <300 mg/ day, ≥300—600 mg/ day]).[3]
6 (PF/N)	Methodische Herausforderungen bei der Evidenzbewertung: Die Berücksichtigung von nicht-randomisierten Studien (NRSI) als Ersatz für fehlende RCTs ist nachvollziehbar, jedoch mit einem hohen Verzerrungspotenzial verbunden. Eine detailliertere Strategie zur Minimierung methodischer Schwächen in NRSI (z. B. Propensity Score Matching) sollte deutlicher formuliert werden.	Non-randomised studies of interventions (NRSIs) will be considered where there is a lack of randomised controlled trial (RCT) evidence. It is true that NRSI suffer from a higher risk of bias, however these studies are not automatically assumed to be of high risk of bias. As with the RCTs, appropriate design-specific tools will be

[3] Magnesium-Diasporal® 300 – The standard dose (i.e. 300 mg/ day) can be doubled if necessary.

	Methodological challenges in evidence assessment: The inclusion of non-randomized trials (NRSI) as a replacement for missing RCTs is understandable, but is associated with a high risk of bias. A more detailed strategy to minimize methodological weaknesses in NRSI (e.g. propensity score matching) should be formulated more clearly.	used to assess the risk of bias (i.e. RoB 2.0 and ROBINS-I). If no RCTs are identified for a particular population, NRSI will be included. As a minimum requirement, NRSI will be considered eligible for inclusion if they are propensity score matched—to ensure that confounding factors are adjusted for. No further elements will be considered during study selection, this is to ensure that the full range of available evidence is captured. As a further point of emphasis, the methods of confounding control implemented in the included NRSI will be assessed using ROBINS-I, taking into consideration the potential confounders as outlined in Appendix 12.4 of the protocol. No change needed.
6 (PF/N)	Budget Impact Analysis (BIA): Die BIA stützt sich auf bestehende Daten zur Magnesium-Nutzung, jedoch fehlen eindeutige epidemiologische Daten zu den relevanten Indikationen. Eine detailliertere Erklärung der geplanten Sensitivitätsanalysen zur Modellvalidierung ist notwendig, um die daraus resultierenden Beobachtungen interpretieren zu können Budget Impact Analysis (BIA): The BIA is based on existing data on magnesium use, but clear epidemiological data on the relevant indications are lacking. A more detailed explanation of the planned sensitivity analyses for model validation is necessary in order to be able to interpret the resulting observations	Thank you for the feedback. As per Section 8, scenario and one-way sensitivity analyses will be undertaken to explore the impact of certain assumptions and input parameters on the BIA results. Specifics of these analyses will be determined during the HTA, after the base case approach has been finalised. No change needed.
7 (PS)	Chapter 8 "Budget impact assessment" describes the budget impact analysis comprehensibly and completely.	Thank you for your feedback. No change needed.
7 (PS)	Chapter 8.3.4 "Size of target populations" addresses the availability of data on the current prescription practice of magnesium preparations in Switzerland. It is pointed out that the health insurers in Switzerland could possibly provide corresponding data.	Correct. Frequency of use data (i.e. average claims per person per year) are available from a Swiss insurer database and could be used to estimate the number of patients reflected in the utilisation data. No change needed.
	Legal/regulatory feedback	
1 (ASSGP)	Unsere Ausführungen erfolgen in Kenntnis der Berichte und Verlautbarungen des BAG zum Thema «HTA» per dato. Wir lehnen Health Technology Assessments grundsätzlich ab, bevor nicht auf Gesetzes- oder zumindest Verordnungsebene abstrakt geklärt ist, welche möglichen Resultate sich auf welche Art und Weise mit welcher Konsequenz in die WZW-Konformität gemäss KVG einordnen lassen. Hinzu kommt, dass die Umsetzung der differenzierten WZW-Prüfung ansteht. Es erscheint uns nachhaltiger, so man am Instrument HTA für Arzneimittel überhaupt festhalten will, erst zu klären, welche Leistungen zukünftig welcher «Überprüfungklasse» angehören, d.h. auch zu definieren, ob – und wenn ja, wo und wie – HTAs zur (Über-)prüfung gehören.	Gegenstand des aktuellen Stellungnahmeverfahrens ist das Protokoll zur Magnesiumsupplementation und nicht die Rechtsgrundlage des HTA-Programms. Das HTA-Programm beruht bereits auf transparenten Kriterien. Es soll so beibehalten bleiben, wie es aktuell praktiziert wird. Mit der im Rahmen der Vorlage 21.067 erfolgten Ergänzung von Artikel 32 KVG durch die neuen Absätze 3 und 4 beabsichtigte das Parlament eine Stärkung von HTA, indem es das aktuell praktizierte HTA-Programm und das diesbezügliche Ermessen der Verwaltung bewusst unverändert mit einer ausdrücklichen gesetzlichen Grundlage festigte. Der Beurteilungsprozess wird durch die Vorgaben in der Verwaltungsverordnung zur Operationalisierung der WZW-Kriterien standardisiert durchgeführt. Funktionsweise, Methodik und die Kriterien, Grundlagen und Prozesse des HTA-Programms sind auf der Internetseite des BAG dokumentiert. Dort ist auch das Grundlagendokument zur Operationalisierung der WZW-Kriterien (Fassung vom 31.03.2022) verlinkt. Das Instrument HTA ist auch vor dem Hintergrund der differenzierten WZW-Prüfung nicht in Frage zu stellen. Es ist gesetzlich vorgeschrieben (Art. 32 KVG). Die diff. WZW-Prüfung betrifft die Frage, ob je nach Eigenschaft der Leistung zwischen unterschiedlichen Leistungen differenziert geprüft werden kann und welche der WZW-Kriterien geprüft werden. Die Erstellung des

	Ein HTA dient in anderen Rechtsräumen der Frage, welchen Stellenwert im Rahmen des dortigen Systems eine bestimmte Health Technology hat. Das KVG definiert zusammen mit seinen Verordnungen, was wirksam, zweckmässig und wirtschaftlich im Arzneimittelbereich ist.	HTA-Berichts hingegen betrifft die Frage der Abklärung des Sachverhalts im Rahmen einer stattfindenden Prüfung.
	Die Messung und Bewertung einer bestimmten Health Technology ist nur sinnstiftend, wenn daraus für die Vergütung eines Arzneimittels relevante Informationen gewonnen werden.	Erst das Resultat zeigt, ob die Abklärungen einen positiven Einfluss auf die Vergütung haben konnten. Es ist an der Behörde gestützt auf die Rechtsgrundlagen zu entscheiden, welche Leistungen wie zu überprüfen sind und den relevanten Sachverhalt von Amtes wegen abzuklären. Dabei besitzt die Behörde einen gewissen Ermessensspielraum. HTA-Berichte sind angezeigt bei der Prüfung von Leistungen, bei welchen es Hinweise dafür gibt, dass sie den WZW-Kriterien nicht (mehr) entsprechen. Bei der Wahl der zu analysierenden Leistungen ist unter anderem auch das Einsparpotential für die obligatorische Krankenpflegeversicherung (OKP) ein Kriterium im Verhältnis zum Aufwand einer Analyse mittels HTA.
	Der Vergütungsumfang der OKP ist historisch gewachsen. Was wirksam ist gegen eine Erkrankung und nicht offensichtlich unzweckmässig, wird vergütet. Der Preis bemisst sich gemäss der Formel "(APV+TQV)/2". Kostenvorgaben existieren rechtlich nicht.	Die gesetzlichen Vorgaben sowie das WZW-Operationalisierungsdokument bilden die Grundlage der Wirtschftlichkeitsbeurteilung.
	Wir können demnach im Bereich des KVG bei wirksamen Arzneimitteln gar nicht Vergütung von Nicht-Vergütung unterscheiden, ohne willkürlich zu sein.	Wirksamkeit im Sinne des HMG ist zu unterscheiden von Wirksamkeit im Sinne des KVG. Nebst der Wirksamkeit sind zudem auch die übrigen WZW-Kriterien zu prüfen. Dies erfolgt nicht willkürlich, sondern in Anwendung der gesetzlichen Vorgaben, des WZW-Operationalisierungsdokuments und des pflichtgemäss ausgeübten Ermessens der Behörde.
	Unabhängig der HTA-Qualität liegt mit einem HTA-Resultat ein Sammelsurium an Erkenntnissen vor.	Im Rahmen von Assessment, Appraisal und Decision ist der HTA-Bericht als Teil des zu würdigenden Sachverhalts in Anwendung der rechtlichen Vorgaben angemessen zu berücksichtigen.
	Bei gewissen Ergebnissen werden EAK und/oder BAG entschieden eine Streichung oder eine Limitierung ins Auge fassen, bei anderen wird man zögern, bei weiteren keine Änderungen vornehmen wollen. Aussen vor bleibt die Frage, inwieweit diese dem HTA nachgelagerten Entscheide demokratisch und/oder rechtsstaatlich legitimiert sind.	Wir haben keine Zweifel an der Rechtskonformität und verweisen auf die obigen Ausführungen.
	Wir lehnen es ab, dass obsolete Prüfungen durchgeführt werden. Exemplarisch bzw. symptomatisch hierfür der Bericht des BAG vom 29.08.2022, Seite 4, vierter Spiegelstrich.	Es ist Sache der Behörde, ihr Ermessen pflichtgemäss auszuüben. Das BAG führt keine obsoleten Überprüfungen durch. Die Resultate des Assessments liegen erst mit dem HTA-Bericht vor.
	Wir stellen fest, dass sich die bisherigen HTA im Arzneimittelwesen überproportional auf Arzneimittel der Grundversorgung beziehen, die einen vergleichsweise kleinen Block der Arzneimittelkosten zulasten der OKP ausmachen.	Die Auswahl des Prüfgegenstands erfolgt nach pflichtgemässem Ermessen.
	Diese oft einerseits selbst bezahlten, andererseits vergüteten Arzneimittel sind in vielerlei Hinsicht eine Stütze der Arzneimittelversorgung zulasten der OKP.	Dieser Aspekt wird heute bereits bei der Überprüfung angemessen berücksichtigt.
	Sie sind kostengünstig und werden im Nachgang oft ohne Rezept, teilweise im Übergang von Produkten der Abgabekategorie B zur Abgabekategorie D selbst finanziert, weil der erneute Gang zum Arzt erneute (Selbst-)kosten generiert, und sie decken in der Primärversorgung den Bedarf an einer wirksamen und nebenwirkungsarmen Arzneimitteltherapie gegen viele Volkserkrankungen und -beschwerden.	Im Rahmen der Beurteilung der WZW-Kriterien werden die Bedürfnisse der Versorgung berücksichtigt.

	Die OKP ist keine Hochrisikoversicherung. Die Primärversorgung wird ebenso wie die Spitzenmedizin gedeckt. Es lässt sich – wie bei wohl fast jeder Arzneimittelsubstanzklasse – trefflich über die Vor- und Nachteile von Magnesium streiten. Wir erinnern aber im Lichte des hiervor Gesagten an Folgendes: Was tut in Zukunft der Hausarzt, sollte die Magnesium-Therapie gegen Beinkrämpfe nicht mehr vergütet werden: Physiotherapie? Eine andere Arzneimitteltherapie? Labor-Analysen? Weiterweisung an den Spezialisten? Schmerzmittel? Wir werden es gemäss dem vorgelegten Protokoll zur Magnesium Supplementation auch nach Vorliegen des HTA-Berichts nicht wissen; auch nicht, welche Patienten Magnesium in der Schweiz bei welcher Indikation erhalten. Jedes HTA bei SL-Arzneimitteln der Primärversorgung ist ohne die erwähnten Grundlagenarbeiten keine verlässliche Basis für eine WZW-Optimierung. Bei Magnesium ist gemäss HTA-Protokoll im Speziellen nicht ersichtlich, wie dadurch eine WZW-Optimierung resultiert, weil gemäss Protokoll kein Schweiz spezifischer Erkenntnisgewinn erarbeitet wird.	Idem. All diese Überlegungen bilden Teil der WZW-Prüfung. Es sei auf das WZW-Operationalisierungsdokument verwiesen. Wenn der Sachverhalt nicht genügend abgeklärt werden kann, ist dennoch eine Entscheidung zu fällen. Dabei sind die rechtlichen Vorgaben einzuhalten. Der HTA-Bericht stärkt die Sachverhaltsabklärung. Damit leistet er einen wertvollen Beitrag an die Verwirklichung der in der OKP geltenden Grundsätze. Die Würdigung des ermittelten Sachverhalts erfolgt nach den rechtlichen Vorgaben und in pflichtgemässer Ermessensausübung.
2 (BM)	Arzneimittel sind in der Schweiz und international im Vergleich zu anderen Health Technologies sehr gut untersucht. Sie sind qua Zulassung effektiv, sicher und von hoher Qualität, und das BAG evaluiert bei keinem anderen Leistungsbereich derart umfassend und detailliert die WZW-Konformität. Damit geht auch einher, dass die Vergütung von Arzneimitteln bereits weitgehend abschliessend ohne Raum für zusätzliche HTAs geregelt ist. Der therapierende Grundversorger benötigt eine «Tool-Box» an wirksamen und nebenwirkungsarmen Arzneimitteln. Das ärztliche Gespräch, Untersuchungen und diagnostische Massnahmen ordnen für den Laien Arzneimittel der Primärversorgung verhältnismässig und langfristig ein. Das vorgelegte HTA-Protokoll wird diesen Umständen nicht gerecht. Die Mg-Therapie ist ein Beispiel für Fragen, die sich mit HTAs der geplanten Art nicht beantworten lassen. Die WZW-Verbesserung geschieht nicht durch pauschale Einschränkung der Therapiemöglichkeiten, sondern durch Qualitätskontrolle, die nicht auf der SL fusst.	Die Prüfung der WZW-Kriterien erfolgt nach den rechtlichen Vorgaben. Nicht bei allen Leistungsarten besteht dieselbe Regelungsdichte. Zudem resultiert die Prüfung bei den Arzneimitteln in einer Verfügung und damit der Geltendmachung von Parteirechten, was mit der Einhaltung der entsprechenden Anforderungen, z.B. Ausmass der Begründungspflicht, Einbezug der Parteien, verbunden ist. Das HTA-Protokoll ist nicht ein Ersatz für das ärztliche Gespräch, Untersuchungen und diagnostische Massnahmen. Es ist auch nicht die einzige Entscheidungsgrundlage. Insbesondere kommt im Rahmen des Appraisal die Eidgenössische Arzneimittelkommission zum Zug, welche durch ihr breit abgestütztes Fachwissen durchaus in der Lage ist, ihre Empfehlung breiter abzustützen als nur auf den HTA-Bericht. Der HTA-Bericht ist immer in der wissenschaftlichen, international anerkannten Methode begründet und unvoreingenommen. Er liefert die umfangreiche, wissenschaftliche Grundlage für die nachfolgende Einschätzung der Entscheidungsträger (EDI und BAG unter Beizug der Empfehlung der beratenden Kommission), ob nach KVG die WZW-Kriterien erfüllt sind und in welchem Umfang die betroffene Technologie in den OKP-Leistungskatalog gehört. Der HTA-Bericht selbst gibt diesbezüglich keine Beurteilung ab.
2 (BM)	Es ist wissenschaftlich und regulatorisch nicht haltbar, dass Therapiealternativen ohne entsprechende, im Rahmen des CH-Zulassungsverfahrens genehmigte Indikationen mit Mg im Rahmen eines die Schweiz betreffenden HTAs verglichen werden. Zusätzlich fehlt die Einordnung der Therapiealternativen hinsichtlich ihrer Nebenwirkungsprofile/Risiken.	Der HTA-Bericht ist nicht zu verwechseln mit dem therapeutischen Quervergleich (TQV), welcher im Rahmen der Beurteilung der Wirtschaftlichkeit erfolgt.
3 (DG)	Doetsch Grether (DG) erachtet eine Beschränkung des rechtlichen Gehörs zu einem umfangreichen Protokoll auf	Die Erstellung der HTA-Protokolle und -Berichte («Assessment») ist per se kein Verwaltungsverfahren auf

	4000 Zeichen als unzulässige Einschränkung. Siehe darum unsere ausführliche Stellungnahme in der Beilage.	Erlass einer Verfügung. Dies bestätigt auch das Urteil 9C_474/2019 des Bundesgerichts (bzw. BGE 146 V 38 E. 7.2.2. Der Assessment-Teil des HTA-Programms ist eine Vorstufe zu einem möglichen späteren Verwaltungsverfahren. Die sogenannten Stakeholder erhalten während dem Assessment zudem Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zu diesem Zeitpunkt (Erarbeitung einer Entscheidgrundlage) besteht jedoch kein Anspruch auf rechtliches Gehör im Sinne eines Parteirechts. Die Beschränkung auf 4'000 Zeichen ist sachgerecht, um den Zweck der Stellungnahmen zu erfüllen. Sie soll dazu beitragen, dass eine effiziente Weiterverarbeitung hinsichtlich Umfangs der Rückmeldungen durch die Autoren des HTA-Projekts sichergestellt werden kann. Da wir der Gleichbehandlung der Stakeholder verpflichtet sind, ist die Mengenbeschränkung stets zu beachten.
	Es gibt keine rechtliche Grundlage für die Bestimmung der Vergütungsbedingungen durch ein HTA. Wir erachten es als höchst problematisch, wenn eine mehrfach BAG-überprüfte, bestätigte, gesetzeskonforme Vergütung dadurch ohne gesetzliche Grundlage evaluiert oder übersteuert werden soll.	Der Assessment Teil (HTA-Bericht) des HTA-Programms betrifft lediglich die Sachverhaltsabklärung. Gestützt darauf erfolgen anschliessend Appraisal und Decision. Der HTA-Bericht äussert sich dazu nicht. Die gesetzliche Grundlage der Überprüfung der Leistungen besteht in Artikel 32 Absatz 2 KVG.
4 (GRIP)	Les HTA s'inscrivent dans un contexte fortement réglementé et peuvent avoir un impact considérable sur le système de santé et ses acteurs. En effet, un HTA constitue une étape préliminaire – dans le sens de l'élaboration d'une base décisionnelle – en vue d'une éventuelle procédure ultérieure concernant la limitation ou la suppression d'un médicament de la LS. Conformément au principe de la légalité, le droit devant être la base et la limite de l'activité de l'Etat, il est donc nécessaire que la réalisation de ces rapports, de même que les conditions de reprise de leurs conclusions par l'OFSP dans les procédures administratives reposent sur une base légale. Or, comme l'a relevé la doctrine juridique, il n'existe toujours pas en Suisse de base légale explicite permettant de réaliser des HTA dans le cadre d'une mission publique (Daniel Widrig, Health Technology Assessment, 2015, p. 130). Ce point est hautement problématique d'autant plus que les critères d'évaluation des médicaments dans le cadre d'un HTA ne sont pas les mêmes que ceux prévus par la réglementation pour décider de leur admission dans la liste des spécialités.	Selon le principe de la légalité, tout acte étatique nécessite une base légale. La base du programme d'évaluation des technologies de la santé (ETS ou *Health Technology Assessment*, HTA) se trouve à l'art. 32 de la loi fédérale sur l'assurance-maladie (LAMal). Les prestations qui sont remboursées par l'assurance obligatoire des soins (AOS) doivent être efficaces, appropriées et économiques (principes EAE, al. 1), et le respect de ces critères est réexaminé périodiquement (al. 2). Le programme d'ETS n'est pas réglé de manière explicite au niveau de l'ordonnance. L'administration a donc un certain pouvoir d'appréciation pour sa mise en œuvre sur la base de l'art. 32 LAMal. Le pouvoir d'appréciation doit être exercé dans les limites prévues et conformément à la Cst. et à la loi.[4] L'interdiction de l'arbitraire, le principe de l'égalité de traitement et le principe de proportionnalité accompagnent naturellement l'exercice du pouvoir d'appréciation, de même que la prise en compte du sens et du but de la loi, et des intérêts publics protégés.[5] Mit der im Rahmen der Vorlage 21.067 erfolgten Ergänzung von Artikel 32 KVG durch die neuen Absätze 3 und 4 beabsichtigte das Parlament eine Stärkung von HTA, indem es das aktuell praktizierte HTA-Programm und das diesbezügliche Ermessen der Verwaltung bewusst unverändert mit einer ausdrücklichen gesetzlichen Grundlage festigte.
	Par ailleurs, à la lecture du protocole en question, il apparaît immédiatement que l'objet de l'évaluation porte essentiellement sur l'efficacité absolue. En effet, la grande majorité des questions de recherche ressortant du protocole concerne la comparaison de l'efficacité de la supplémentation orale en magnésium par rapport au placebo. Or, la question de savoir si un médicament est véritablement efficace par rapport à un placebo relève de la compétence exclusive de Swissmedic. L'OFSP est uniquement compétent, sur le plan matériel, pour examiner l'efficacité relative du médicament, autrement dit son	Das BAG prüft die Wirksamkeit soweit diese im Rahmen der OKP relevant ist. Dabei würdigt es die Beweise nach pflichtgemässem Ermessen.

[4] P. ex. ATF 141 II 169, c. 3.1, 128 I 113, c. 3c, 146 II 56, c. 6.2.1, 137 II 409, c. 6.4 et arrêts cités.
[5] ATF 143 III 140, c. 4.1.3, 137 V 71, c. 5.1 et arrêts cités.

	efficacité par rapport aux traitements alternatifs, notamment les autres médicaments déjà remboursés (cf. OFSP, fiche d'information du 10 janvier 2024, critère EAE). En conséquence, en initiant un HTA portant sur l'examen de l'efficacité absolue de médicaments, l'OFSP outrepasse ses compétences définies par la législation sur l'assurance-maladie. En l'état, les préparations de magnésium autorisées par Swissmedic, sont réputées satisfaire aux critères de qualité, de sécurité et d'efficacité absolue. Si cette efficacité absolue devait être remise en question, seul Swissmedic dispose de la compétence matérielle pour ce faire, dans le cadre de sa mission publique. Il n'est pas économique qu'une autorité matériellement incompétente initie une expertise coûteuse sur un point relevant de la compétence exclusive d'une autre autorité ayant déjà rendu une décision à ce sujet. Une telle démarche constitue un gaspillage des ressources publiques, en violation du principe de l'utilisation parcimonieuse des deniers publics. De surcroît, remettre en question des compétences spécialisées déjà exercées par l'autorité compétente est inefficace et fragilise la crédibilité institutionnelle.	Il ne ressort ni de cette fiche d'information du 10 janvier 2024, ni de la loi, ni de la jurisprudence que le réexamen de « l'efficacité absolue » par l'OFSP est interdit. Dans ce cadre, Swissmedic, évalue la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments en s'appuyant sur la documentation scientifique complète soumise. L'autorisation accordée par Swissmedic constitue uniquement la norme minimale pour un traitement efficace et approprié au sens de l'art. 32, al. 2, LAMal. Elle ne garantit toutefois pas le remboursement par l'AOS. Pour évaluer l'obligation de prise en charge par cette dernière, il est également nécessaire d'examiner l'efficacité et l'adéquation au regard de la législation sur l'assurance-maladie. Das BAG ist bei der Überprüfung der WZW-Kriterien den Vorgaben des KVG verpflichtet. Wie es seinen gesetzlichen Auftrag erfüllt, liegt auch im pflichtgemäss auszuübenden Ermessen des BAG.
5 (OM)	L'efficacité absolue est examinée alors que Swissmedic est la seule autorité compétente en la matière. Les "HTA research questions" (p. 11) devraient se concentrer sur l'efficacité relative par rapport à des alternatives thérapeutiques également remboursées par l'AOS.	Was Gegenstand des HTA-Berichts bildet liegt im pflichtgemässen Ermessen des BAG. Weitere Erläuterungen dazu siehe Antworten oben.
5 (OM)	Finalement, pour ce qui concerne les points excédant ce qui précède, nous nous référons aux prises de position formulées par les associations représentatives de notre secteur.	See answers above