

Stakeholderrückmeldungen zum Scoping Bericht “The treatment of primary hypercholesterolaemia and mixed/combined hyperlipidaemia with ezetimibe-containing medicines”

Alle nachfolgend aufgeführten Stakeholderverbände wurden zur Stellungnahme zum HTA Bericht angeschrieben.

ACSI - Associazione dei consumatrici e consumatori della Svizzera Italiana

BLV/ EE- eidg. Ernährungskommission

BSV - Bundesamt für Sozialversicherung, Invalidenversicherung

CardioVasc Suisse

curafutura - Die innovativen Krankenversicherer

DVSP - Dachverband Schweizerischer Patientenstellen

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

Konsumentenforum

MTK - Medizinaltarif-Kommission

pharmaSuisse - Schweizerischer Apothekerverband

PUE - Preisüberwachung

SAMW - Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

santésuisse - Die Schweizer Krankenversicherer

SAPW - Schweizerische Akademie der Pharmazeutischen Wissenschaften

SBK - ASI - Schweizer Berufsverband der Pflegefachfrauen und Pflegefachmänner

Schweizerische Herzstiftung

SDG-ASD - Schweizerische Diabetesgesellschaft - diabetesschweiz

SDS - Schweiz. Diabetes-Stiftung

SGE - SSN Schweiz. Gesellschaft für Ernährung

SGED-SSSED - Schweiz. Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie

SGK - Schweizerische Gesellschaft für Kardiologie

SGV - Schweizerische Gesellschaft der Vertrauens- und Versicherungsärzte

SHG-SCS-SSS - Schweizerische Hirn Schlaggesellschaft

SHRS - Schweizerische Herzrhythmus Stiftung

SKS - Stiftung für Konsumentenschutz

SPO - Patientenschutz

SVBG/FSAS - Schweizerischer Verband der Berufsorganisationen im Gesundheitswesen

VIPS - Vereinigung Pharmafirmen in der Schweiz

Folgende acht Stakeholder haben Stellungnahmen zum Scoping Bericht eingereicht:

Curafutura, interpharma, santésuisse, Schweizerische Gesellschaft für Allgemeine Medizin (SGAIM), Schweizerische Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie, Schweizerische Gesellschaft für Kardiologie, Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose (AGLA), Walliser Ärztegesellschaft (SMVS)

Die individuellen Kommentare der Stakeholder sowie die Würdigung der Sektion HTA und vom Auftragnehmer sind hier aufgeführt.

Curafutura

Correspondence from the stakeholder

Der Auftragnehmer hat sich sehr intensiv mit der Problematik und der sehr umfangreich vorliegenden Literatur auseinandergesetzt und legt einen sehr umfangreichen Scoping-Bericht vor. Die verfügbare Literatur wurde bereits detailliert analysiert.

Aufgrund der fehlenden Evidenz für die Wirksamkeit bei Patienten mit Dyslipidämie, hatte der Antragsteller eine Fokussierung vorgeschlagen. Evaluiert werden sollen eine Limitation von Mono- oder Kombinationstherapien mit Ezetimibe auf Patienten (a) die auf Statine nicht ansprechen, (b) mit einer Statine-Intoleranz sowie (c) die wegen ACS hospitalisiert wurden. Der Auftragnehmer ist jedoch auf diese Fokussierung nicht eingegangen und schlägt eine sehr breite HTA vor. Eine solche scheint uns aufgrund der vorhandenen Studienlage jedoch nicht mehr notwendig und zielführend zu sein.

Erstaunlich ist weiter, dass – obwohl klar festgehalten ist, dass Lifestyle Veränderung die erste Wahl der Behandlung ist (“Lifestyle interventions are the first-line treatment for the management of dyslipidaemias (including both familial and non-familial hypercholesterolemia and mixed/combined hyperlipidaemia) irrespective of risk level.”; Seite 16) – der Vergleich mit «Lifestyle modification» gesucht wird. Dieser Vergleich ist jedoch hinfällig, wenn Ezetimibe als Zweit- oder Drittlinien-Behandlung eingesetzt wird, d.h. wenn Lifestyle-Veränderungen nicht ausreichend wirken, bzw. Statine nicht erfolgreich sind oder nicht eingesetzt werden können.

Curafutura unterstützt daher die vom Antragsteller vorgeschlagene Fokussierung des HTA auf eine Limitation.

Authors' response:

It is acknowledged published guidelines (AGLA and EAS/ESC) recommend Ezetimibe for the proposed limitations. However, guidelines are considered a low form of evidence as they do not comprehensively and systematically address the efficacy, effectiveness, safety and cost-effectiveness of an intervention.

The purpose of an HTA is to provide policy-makers, health professionals and consumers with the necessary information to comprehensively evaluate the comparative benefits, harm and costs of health-related interventions. This information is used to inform health policy and inform clinical decision-making. In this instance, the HTA aims to address the overarching safety, efficacy, effectiveness, and economic impact of Ezetimibe in patients with hypercholesterolaemia or mixed/combined hyperlipidaemia (with or without ASCVD), as well as an analysis of social, legal, ethical and organisational issues related to ezetimibe consumption. The proposed policy populations will be addressed by either sub-group analysis or considering the applicability of the broader evidence base.

Lifestyle modification will be removed from as a comparator.

Stakeholder consultation form

None

Interpharma

Correspondence from the stakeholder

Stellungnahme zum Scoping-Bericht „Ezetimib-haltige Arzneimittel“

Sehr geehrte Damen und Herren

Wir danken Ihnen für die Gelegenheit zur Stellungnahme zum vorliegenden Scoping-Bericht. Mit seinen 23 Mitgliedsfirmen vertritt Interpharma Firmen, deren Produkte fast 80 Prozent des verschreibungspflichtigen Marktes und über 90 Prozent der patentgeschützten Medikamente in der Spezialitätenliste abdecken. Interpharma unterstützt ein HTA-Programm, das dazu beiträgt die Qualität und Effizienz des Gesundheitswesens zu verbessern. Wir möchten darauf hinweisen, dass die heutigen Guidelines den Einsatz von Ezetimib bereits so vorsehen, wie es die im Scoping Bericht geforderte Limitation verlangt. In der klinischen Praxis wird der Grossteil der Ezetimib-haltigen Arzneimittel daher bereits entsprechend eingesetzt. Damit ist das Einsparpotential einer derartigen Limitierung beschränkt. Desweiteren würde ohnehin ein Statin als Monotherapie zur Anwendung gelangen, was das Einsparpotential weiter reduzieren würde. Es ist zudem zu bemerken, dass einige umsatzstarke Produkte, z.B. Atozet, bereits in der Spezialitätenliste so limitiert sind, wie es im Scoping-Bericht gefordert wird. Grundsätzlich ist anzumerken, dass die Fragestellung des HTA nur schwierig zu beantworten sein wird und dass eine Limitation, wie sie gefordert wird, nur zu geringen Einsparungen führen würde, da mittlerweile sämtliche Produkte, die Ezetimib enthalten, generisch sind. Beiliegend finden Sie unser ausgefülltes Feedbackformular. Vielen Dank für die Berücksichtigung unserer Stellungnahme. Für Fragen und zusätzliche Erläuterungen stehen wir gerne zur Verfügung. Freundliche Grüsse

Authors' response:

No amendment(s) required.

Stakeholder consultation form

1. Allgemeiner Kommentar zum Scoping-Bericht

Der HTA Scoping Bericht wurde gemäss PRISMA guidelines verfasst und ist übersichtlich strukturiert.

Authors' response:

No amendment(s) required.

2. Kommentar zur Forschungsfrage und PICO

P: Grundsätzlich stimmen wir der Patientenpopulation im PICO zu.

I: Im Bezug auf die untersuchten Interventionen und Komparatoren ist zu erwähnen, dass ein Vergleich von Ezetimib Monotherapie mit Statinen wenig Sinn macht. Es ist davon auszugehen, dass Ezetimib Monotherapie nur bei Patienten mit einer Statinunverträglichkeit eingesetzt wird. Insofern sind Statine für Ezetimib Monotherapie keine Behandlungsalternative. Auch in den Guidelines kommen Statine immer vor Ezetimib.

C: siehe Kommentar oben

O: Cholesterinwerte (total, tryglyceride, LDL-c und HDL) gelten als Surrogatmarker für das kardiovaskuläre Risiko. Die Behandlungsguidelines basieren deshalb allesamt auf

entsprechenden Zielwerten. Die Senkung von Cholesterinwerten sollte deshalb ebenfalls als "critical outcome" bewertet werden.

- Zusätzlich sollte der Aspekt der Muskelbeschwerden bei höheren Dosierungen von Statinen berücksichtigt werden. Bei Hinzugabe von Ezetimib können diese negativen Effekte vermindert werden.

Authors' response:

Statins are recommended before ezetimibe in the AGLA/ESC guidelines; however, not all ezetimibe containing medicines are currently restricted to this population under the current listings on the Spezialitätenliste (noting that some ezetimibe products are already restricted, i.e. Atozet).

Cholesterol levels are a surrogate outcome for cardiovascular events and are therefore considered an important outcome (rather than critical outcome). Please note that this does not impact whether this outcome will be evaluated, and may only influence where it is reported in the HTA report.

3. Kommentar zur Literatursuche

- Literatursuche scheint umfangreich und abschliessend.

- Ezetimib in Kombination mit einem Statin wird in den meisten Studien mit einem anderen Statin verglichen und nicht mit Placebo. Der inkrementelle Zusatznutzen von Ezetimib kann deshalb nicht mit dem inkrementellen Nutzen von Statinen (vs Placebo) verglichen werden. Dem sollte in der Analyse Rechnung getragen werden.

Authors' response:

For MACE outcomes, a network meta-analysis quantifying the incremental benefits of statins is not possible/useful due to the absence of ezetimibe monotherapy vs placebo trials. For surrogate outcomes, network meta-analysis is not necessary due to available head-to-head RCT data comparing ezetimibe vs statins.

a. Fehlen Ihrer Ansicht nach bestimmte Studien? Ja **Nein**

Authors' response:

No amendment(s) required.

4. Kommentar zur Analyse / Synthese

- Der unlimitierte Markt für Ezetimib-haltige Produkte (inkl. INEGY, das nun generisch ist) wird im Jahr 2020 noch zwischen CHF 10-15 Mio generieren.

- Es muss davon ausgegangen werden, dass beim grössten Teil davon nach Guidelines therapiert wird.

- Auch Ezetimib ist ein generisches Produkt, die Preise der Ezetimib/Simvastatin Kombipräparaten unterscheiden sich heute nicht mehr wesentlich von Simvastatin Monopräparaten.

- Insofern ist bei Einführung der geforderten Limitierung auf allen Ezetimib-haltigen Produkten mit keinem oder einem tiefen Einsparungspotenzial zu rechnen. Es ist eher davon auszugehen, dass höhere Statindosierungen verwendet werden müssten, welche auch zu mehr Nebenwirkungen (Muskelschmerzen) führen könnten. Diesbezügliche Kosten müssten

dann ebenfalls in die Analyse einfließen. Entsprechende Zahlen dürften jedoch wiederum schwierig zu finden sein.

Authors' response:

These factors will be considered during the economic evaluation. It does not invalidate an economic analysis in the HTA.

5. Durchführbarkeit HTA

Wie schätzen Sie aufgrund des Scoping-Berichts die Durchführbarkeit eines Full-HTA ein?

Durchführbar **Teilweise durchführbar** Nicht durchführbar

- Guidelines sind heute etabliert und entsprechen geforderten Limitierung
- Die fragwürdige Limitierung wird heute bei teureren Präparaten bereits angewendet (siehe ATOZET).
- Um eine sinnvolle Aussage zum Budget Impact (Einsparungspotential) der zu untersuchenden Limitierung zu machen, muss bekannt sein, wie viel der nicht bereits limitierten Produkte nicht entsprechend geltender Guidelines eingesetzt werden. Zahlen bezüglich innerhalb oder ausserhalb der Guidelines eingesetzten Produkte sind nicht vorhanden. Somit kann die Kernfrage eigentlich nicht beantwortet werden.
- Nutzen und Verhältnismässigkeit des vorliegenden HTAs wird deshalb stark in Frage gestellt.
- Die Diskussion scheint veraltet. Studien beweisen mittlerweile den Nutzen von Ezetimib im Bezug auf MACE (siehe Cannon et al.2015).

Authors' response:

The budget impact concerns can be addressed using assumptions and estimations regarding the population prescribed ezetimibe vs the prevalence of patients that fall within the at-risk groups. These assumptions will be tested using sensitivity analyses.

Santésuisse

Correspondence from the stakeholder

None.

Stakeholder consultation form

1. Allgemeiner Kommentar zum Scoping-Bericht

Der Bericht ist gut aufgebaut und adressiert die relevanten Themen. Die medizinischen und therapeutischen Grundlagen werden umfassend dargelegt. Dabei wird stark auf die in der Schweiz angewendeten AGLA-Richtlinien abgestützt. Dies kann begrüsst werden (u.a. Nutzung AGLA-Score), darf aber nicht dazu führen, dass gewisse Einschränkungen vorweg genommen werden (u.a. Wahl Komparatoren).

Die PICO-Fragen sind vollständig. Die Literatursuche entspricht der wissenschaftlichen Praxis. Die Studienlage bietet eine tragfähige Grundlage für ein entsprechendes HTA. Die Durchführung eines HTA wird empfohlen.

Authors' response:

No amendment(s) required.

2. Kommentar zur Forschungsfrage und PICO

Die formulierten Fragestellungen decken den Umfang der HTA-Frage ab. Nicht nachvollziehbar ist, warum mögliche medikamentöse Komparatoren bereits auf Basis eines Scoping von der Fragestellung ausgeschlossen werden. Es sollten grundsätzlich alle möglichen, in der Schweiz zugelassenen und von der OKP vergüteten Medikamente, welche in gleicher Linie wie Ezetimib zum Einsatz kommen können, in diesem HTA als Komparatoren (und Kombinationspartner) berücksichtigt werden. Selten gebraucht oder von der AGLA nicht erwähnt kann kein Ausschlusskriterium sein.

Grundsätzlich werden die relevanten Studienfragen adressiert. Es werden diverse Subgruppen aufgeführt, welche separat beurteilt werden sollen. Dass dabei auch Kinder und Jugendliche >10 Jahre mitberücksichtigt werden, wird sehr begrüsst. Die relevanten und heute gängigen Studienendpunkte und Messgrössen werden berücksichtigt. Damit wird eine gute Grundlage für die Literatursuche geschaffen.

Authors' response:

The focus of the HTA is on the most commonly used products. Broadening the scope to include all possible medications is not practical within the time/resource limitations of the HTA process. In this regard, the HTA question/comparison is focussed on the most commonly used drugs. It is acknowledged this will be a limitation of the HTA report.

3. Kommentar zur Literatursuche

Die Suchstrategie entspricht der aktuellen wissenschaftlichen Praxis. Positiv begrüsst wird die Berücksichtigung nicht nur von RCTs sondern auch von nicht-randomisierten Studien wie auch Kohortenstudien. Der Hinweis, dass verschiedene Studien mit einer "Wash-out" Periode zu Beginn durchgeführt wurden, ist interessant und sollte in einem full-HTA detaillierter ausgearbeitet werden.

Auch wenn der Sprachen-Bias zumindest adressiert wurde, sind wir im Gegenzug auch hier der Meinung, dass die drei wichtigsten Landessprachen der Schweiz (D, F und I) in der Literatursuche vollumfänglich zu berücksichtigen sind.

Authors' response:

Italian, English, German and French language articles will be considered in the updated searches for the HTA.

a. Fehlen Ihrer Ansicht nach bestimmte Studien? Ja **Nein**

Wie bereits oben ausgeführt, werden die wichtigsten Studiendesigns berücksichtigt. Zudem wird stark auf die AGLA Guidelines abgestützt. In einem full-HTA sollten aus Sicht santésuisse auch Guidelines aus den umliegenden Ländern zumindest miteinbezogen werden, um einen allfälligen Bias in der Suchstrategie wie auch in der Analyse zu vermeiden.

Authors' response:

Guidelines are not used as evidence in an HTA, but frame the context of the review. In this regard, the AGLA guidelines are the most relevant to the Swiss context. HTA evaluations usually include a brief guideline concordance analysis looking at other European and Western country guidelines, and this will also be considered for this project.

4. Kommentar zur Analyse / Synthese

Die im Rahmen des Scoping erfolgte Literatursuche zeigt eine breit existierende Grundlage von Studien, mit welchen die formulierte Fragestellung beurteilt werden kann. Sehr positiv beurteilt santésuisse, dass im bereits vorliegenden Scoping-Bericht auf laufende Studien mit teils grösseren Patientenpopulationen hingewiesen wird und eine ausführliche Tabelle entsprechende Studien aufführt. Dieser Aspekt ist wichtig und sollte in einem full-HTA mitberücksichtigt werden (erste Resultate, Hinweise etc.).

Die Schaffung von ökonomischen Grundlagen bezogen auf die Schweizer Verhältnisse wird unterstützt.

Authors' response:

No amendment(s) required.

5. Durchführbarkeit HTA

Wie schätzen Sie aufgrund des Scoping-Berichts die Durchführbarkeit eines Full-HTA ein?

Durchführbar Teilweise durchführbar Nicht durchführbar

Die Durchführung des HTA wird ausdrücklich begrüsst. Die Resultate sind zur Beurteilung der Vergütung durch die OKP von grosser Relevanz.

Authors' response:

No amendment(s) required.

Schweizerische Gesellschaft für Allgemeine Innere Medizin (SGAIM)

Correspondence from the stakeholder

Stellungnahme SGAIM zum Scoping Report: «The Treatment of primary hypercholesterolaemia and mixed/combined hyperlipidaemia with ezetimibe-containing medicines»

Sehr geehrte Damen und Herren

Der Vorstand der Schweizerischen Gesellschaft für Allgemeine Innere Medizin (SGAIM) bedankt sich bestens für die freundlicherweise eingeräumte Möglichkeit zur Stellungnahme zur obgenannten Thematik.

Der SGAIM-Vorstand empfiehlt aktuell keine Durchführung eines HTAs zum Thema «The Treatment of primary hyper-cholesterolaemia and mixed/combined hyperlipidaemia with ezetimibe-containing medicines», da entsprechend des Scoping Berichtes keine ausreichende Evidenz aus randomisierten Studien zur Effectiveness besteht. Auf dieser Basis dürften keine Schlüsse auf die Wirksamkeit unter Realbedingungen, eine der Hauptgründe der Untersuchung, gezogen werden, was den Aussagewert des HTAs deutlich vermindern würde.

Wir danken Ihnen für die freundliche Kenntnisnahme und stehen Ihnen bei Rückfragen gerne zur Verfügung.

Freundliche Grüsse

Schweizerische Gesellschaft für Allgemeine Innere Medizin (SGAIM)

Authors' response:

The absence of “real world effectiveness data” does not invalidate the HTA process. There are large-scale RCTs evaluating the efficacy/effectiveness of the intervention. The generalisability of these trials will be discussed in the HTA.

Stakeholder consultation form

None

None.

Stakeholder consultation form

1. Allgemeiner Kommentar zum Scoping-Bericht

Die vorgeschlagene Limitatio des Applikanten ist weitgehend deckungsgleich mit internationalen und nationalen Richtlinien zur Behandlung von Hyperlipidämien, die alle und ausschliesslich die primäre Anwendung einer Statin-Monotherapie zur Reduktion des ASCVD-Risiko's empfehlen. Die Anwendung von Kombinationstherapien ist nur empfohlen, wenn eine Intoleranz ggü. Statinen besteht oder die vorgegebenen LDL-C-Zielwerte (EAS/ESC- und AGLA-Guidelines) nicht erreicht werden. Die Guidelines der EAS/ESC wurden im September 2019 neu herausgegeben. Dies stellt die Notwendigkeit des Berichtes in Frage, zumal die Anwendung nationaler und internationaler Guidelines ohnehin zu empfehlen ist und bestärkt werden muss.

Authors' response:

It is acknowledged published guidelines (AGLA and EAS/ESC) recommend Ezetimibe for the proposed limitations. However, guidelines are considered a lower form of evidence as they do not comprehensively and systematically address the efficacy, effectiveness, safety and cost-effectiveness of an intervention.

2. Kommentar zur Forschungsfrage und PICO

Die Rolle von LDL-C als Risikofaktor (nicht "Marker") ist unbestritten und jede LDL-C-Senkung, die nicht zu LDL-C-unabhängigen unerwünschten Wirkungen führt, reduziert das ASCVD-Risiko. Die absolute Risikoreduktion ist Abhängig vom Ausgangsrisiko und der Behandlungsdauer (zunehmende Risikoreduktion mit längerer Therapiedauer).

Fenofibrat ist nicht primär eine LDL-C-senkende Substanz und insofern nicht mit Statinen/Ezetimibe vergleichbar. Hingegen sind PCSK9-Hemmer LDL-C-Senker und es ist unzulässig, diese als Vergleichsintervention auszuschliessen.

Outcomes: Da Variable wie Revaskularisation, Hospitalisation u.a. auch ressourcenabhängig sind sollte als primäre Outcomevariable ein 3-P-MACE (Tod infolge CVD, nicht-tödlicher MI oder Schlaganfall) gewählt werden.

Bei Pat. mit hohem/sehr hohem ASCVD ist eine lifestyle-Intervention immer ergänzend zu einer medikamentösen LDL-C-senkenden Therapie, nie anstelle einer solchen angezeigt. Die key questions müssen angepasst werden.

Authors' response:

According to Swissmedic, Ezetimibe can be taken with a statin or fenofibrate for primary hetero- and homozygous familial and primary non-familial hypercholesterolaemia, mixed/combined hyperlipidaemia and homozygous sitosterolemia. Given fenofibrates are currently used with ezetimibe, and the objective of the HTA is to ascertain the efficacy of ezetimibe as a monotherapy or in combination, fenofibrate is considered an appropriate comparator.

PCSK9 inhibitors are considered a third-line treatment as informed by the AGLA and EAS/ESC guidelines. Further, the reimbursement of PCSK9 inhibitors is limited as per the Spezialitätenliste with patients required to use the maximal tolerated dose of LDL-c lowering therapies (at least two different statins with/without ezetimibe) for 3 months. Further, lifestyle intervention will be removed from the list of comparators.

MACE has been updated to the 3-P-MACE (cardiovascular mortality, non-fatal myocardial infarction and non-fatal stroke) to reflect EMA guidance. Non-cardiovascular mortality, revascularisation and hospitalisation due to unstable angina will be evaluated separately as they remain as relevant outcomes.

3. Kommentar zur Literatursuche

Es ist unzulässig Studien deren Dauer nicht Event-getriggert sind, zur Beurteilung eines MACE heranzuziehen. Viele der eingeschlossenen Untersuchungen dauern nur wenige Wochen und sind ausschliesslich bzgl. der LDL-C-senkenden Wirkung, nicht bzgl. anderer Endpunkte informativ.

Die Sharp-Studie (Baigent, Lancet Nov 2011), wird von der Analyse ausgeschlossen. Es ist nicht nachvollziehbar, weshalb einer der wenigen verfügbaren CVOT für Ezetimibe nicht berücksichtigt wird, zumal die untersuchte Population (CKD) die Zugehörigkeit zur hohen oder sehr hohen Risikokategorie gem. AGLA/EAS/ESC definiert.

Authors' response:

The minimum follow-up duration for critical efficacy outcomes (MACE) is 12 months as per EMA recommendations. Earlier time points may be considered for LDL-c and other blood lipid measurements if there is insufficient evidence from long-term trials. There is no minimum follow-up duration for safety-related outcomes.

The SHARP trial was excluded as it compared Ezetimibe + statin to placebo in high-risk patients. Therefore, the incremental benefit of either statin or ezetimibe cannot be discerned from this study.

a. Fehlen Ihrer Ansicht nach bestimmte Studien? **Ja** Nein

siehe letzter Absatz

Authors' response:

No amendment(s) required.

4. Kommentar zur Analyse / Synthese

Eine Metaanalyse zur "Effectiveness bzgl. MACE" ist technisch wohl durchführbar, aufgrund der limitierten Verfügbarkeit von CVOT mit einer repräsentativen Studiendauer und Anzahl von Ereignissen jedoch nicht informativer als die bestens bekannten und vorliegenden CVOT.

Authors' response:

No amendment(s) required.

5. Durchführbarkeit HTA

Wie schätzen Sie aufgrund des Scoping-Berichts die Durchführbarkeit eines Full-HTA ein?
Durchführbar **Teilweise durchführbar** Nicht durchführbar

Authors' response:

No amendment(s) required.

Arbeitsgruppe für Lipide und Atherosklerose (AGLA; Schweizerische Gesellschaft für Kardiologie)

Correspondence from the stakeholder

None

Stakeholder consultation form

1. Allgemeiner Kommentar zum Scoping-Bericht

Insgesamt gibt der Scoping Bericht eine gute Übersicht zum Stand der Forschung, klinischen Erfahrung und zur Position von Guidelines betreffend Ezitimibe. Die AGLA registriert positiv, dass auf sie und ihre Empfehlungen Bezug genommen wird. Einige fehlende Aspekte fehlen, die für eine Bewertung nötig sind: Zentral ist die Rolle von LDL-Cholesterin als kausalem Risikofaktor atherosklerotisch bedingter kardiovaskulärer Erkrankungen. Hierfür gibt es stark Evidenz aus randomisierten Interventionsstudien mit verschiedenen Medikamentengruppen (Statine, PCSK9-Hemmer, Ezitimibe, Cholestyramin) und Chirurgie (POSCH-Studie) und Mendelschen Randomisierungsstudien. Wichtig für die Frage betreffend der Wirksamkeit von Ezitimibe ist, dass die Senkung der kardiovaskulären Ereignisrate mit dem Ausmass der LDL-C Senkung korreliert. Angesichts der begrenzten Zahl von RCTs zu Ezitimibe in Monotherapie und mit verschiedenen Statinen, ist diese Korrelation wichtig für die Beurteilung des Nutzens.

Authors' response:

The link between LDL and mortality will be more firmly established in the background section of the HTA phase using the references provided below.

2. Kommentar zur Forschungsfrage und PICO

Die Forschungsfrage ist wissenschaftlich und medizinisch relevant. Allerdings erscheint die in der Einleitung dargestellte Motivation der santésuisse, die Anlass zu diesem HTA gab, redundant: Ihr Ziel, die Indikation von Ezitimibe zu begrenzen auf " patients who i) under statin monotherapies do not reach proposed LDL targets ii) cannot tolerate high statin monotherapy doses and iii) patients that were hospitalised due to acute coronary syndrome (ACS)." deckt sich mit der Indikation, wie sie von AGLA oder ESC-Guidelines formuliert ist.

Im Hinblick auf die Wirtschaftlichkeit fehlt ein wichtiger Aspekt im HTA, nämlich die Vermeidung von Therapien mit teureren PCSK9-Hemmern. Hier müssen die neuen tieferen Indikationsgrenzen des BAG berücksichtigt werden (die auch die AGLA in ihren neuen Empfehlungen übernehmen wird). Allenfalls auch die noch tieferen der neuen ESC/EAS guidelines.

Authors' response:

It is acknowledged published guidelines (AGLA and EAS/ESC) recommend ezetimibe for the proposed limitations. However, guidelines are considered a lower form of evidence as they do not comprehensively or systematically address the efficacy, effectiveness, safety and cost-effectiveness of an intervention.

Given PCSK9 inhibitors are not an included comparator, the costs associated with avoiding a PCSK9 inhibitor will not be included in an economic model.

3. Kommentar zur Literatursuche

Die Recherche ist systematisch und erfasst die wichtigsten klinischen Studien

Ergänzend wäre die fig wie unten im Begleitbrief angegeben (Cannon et al NEJM 2015) sehr illustrativ.

Authors' response:

The figure provided by Cannon will be considered during the HTA to provide evidence linking the mortality and LDL-c.

a. Fehlen Ihrer Ansicht nach bestimmte Studien? **Ja** Nein

Die klinischen Studien scheinen komplett erfasst zu sein. Aber es fehlen einige wichtige Arbeiten, die beim HTA berücksichtigt werden sollten:

1. die beiden reviews der EAS, in denen die Evidenz betreffend der Kausalität von LDL-Cholesterin in der Atherosklerose zusammengefasst wurde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32052833> und <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28444290>. Die Regressionsanalysen in der letzteren zeigen die Übereinstimmung zwischen erwarteter Wirksamkeit (aufgrund der LDL-C) Senkung und tatsächlicher Wirksamkeit in Bezug auf MACE Senkung
2. die Mendelschen Randomisierungsstudien zu NPC1L1, HMGCR, LDL-Cholesterin und ASCVD-Risiko, welche die kausale Wirksamkeit von Ezitimibe und ihrer Kombination mit Statinen untermauern: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25770315>
3. Eine neue Studie zur Verbesserung der LDL-C Senkung in ACS Patienten der Schweiz: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31859113>

Authors' response:

We are appreciative of the additional references. The references provided in the EAS will be considered in the background of the HTA report. The publication by Ference 2015 will not be included as it evaluates polymorphisms. The Gencer 2020 study will be used to address organisational issues.

4. Kommentar zur Analyse / Synthese

Die Zwischenanalyse der direkten Studiendaten erscheint adäquat. In der Synthese fehlt die Diskussion der Kausalität von LDL-Cholesterin in der Pathogenese von ASCVD. Angesichts der limitierten Publikationen zu klinischen Endpunkt-Studien wäre eine indirekte Analyse der Wirksamkeit hilfreich: Regressionsanalysen vieler RCT's zeigten die Korrelation zwischen dem Ausmass der LDL-C Senkung (unabhängig von der Art der Intervention) und der Senkung der kardiovaskulären Ereignisse. Man kann also den Nutzen einer 15 bis 20% zusätzlichen LDL-C Senkung abschätzen, der mit Ezitimibe erreicht wird. (vgl dazu auch Cannon et al, NEJM 2015;372:2387–2397). Ausserdem fehlt in der Analyse die Vermeidung höherer Kosten durch PCSK9-Hemmer, wenn Ezitimibe eingesetzt wird.

Authors' response:

To aid in the interpretation of the results, regression analyses evaluating the link between LDL-c and mortality from Cannon (and potentially other sources) will be considered during the HTA phase.

The cost avoidance of PCSK9 will not be explored as it is not an included comparator.

5. Durchführbarkeit HTA

Wie schätzen Sie aufgrund des Scoping-Berichts die Durchführbarkeit eines Full-HTA ein?

Durchführbar **Teilweise durchführbar** Nicht durchführbar

Die Zahl der Endpunkt-Studien zu Ezitimibe ist begrenzt. Die grössten Studien wurden mit der Simvastatin/Ezitimibe Kombination gemacht. Klinisch relevanter sind die Kombinationen von Ezitimibe mit Atorvastatin oder Rosuvastatin, weil diese Statine effektiver und sicherer als Simvastatin sind. Hier fehlen Endpunktstudien. In Bezug auf Wirtschaftlichkeit wäre der Vergleich von Ezitimibe mit PCSK9 Hemmern wichtig. Auch hier fehlen Daten. Schliesslich ist die Sinnhaftigkeit eines HTA fraglich (und wir empfehlen davon abzusehen), wenn es darum geht, die Indikation von Ezitimibe auf die von Santésuisse vorgeschlagenen Indikationen zu begrenzen. Diese entsprechen den Indikationen, die in den guidelines der ESC or AGLA propagiert werden.

Authors' response:

It is acknowledged the number of studies specifically addressing atorvastatin and rosuvastatin is minimal and this is a limitation of the HTA.

As mentioned above, comparing ezetimibe to PCSK9 inhibitor is beyond the scope of the report.

See prior comment above regarding the available "real world effectiveness" data.

Société médicale du Valais, SMVS

Correspondence from the stakeholder

None

Stakeholder consultation form

1. Allgemeiner Kommentar zum Scoping report (stakeholder consultation from)

Les maladies cardiovasculaires (MCV) sont la principale cause de mortalité dans le monde, avec une estimation de 17,9 millions de décès en 2016, dont 2,6 millions imputables à une augmentation du cholestérol, enfin responsables de 31% des décès en Suisse.

Le rapport part du principe qu'aucune étude clinique récente n'ait trouvé une preuve du caractère "effectiveness" des différentes thérapies à base d'ézétimibe.

La vraie question à se poser est : pourquoi n'y a-t-il pas d'étude sur le caractère "effectiveness" de l'ézétimibe ? De multiples études randomisées ont montré l'efficacité de l'ézétimibe, habituellement en association avec d'autres molécules telles que les statines, afin d'obtenir des valeurs cibles de cholestérol LDL cholestérol en fonction du sous-groupe de patients concernés. Quiconque pose la question du caractère "effectiveness" de l'ézétimibe devrait d'abord répondre à la question de la légitimité de limiter la disponibilité et le remboursement de cette molécule.

Authors' response:

See prior comment above regarding the available "real world effectiveness" data.

2. Kommentar zur Forschungsfrage und PICO

Si nous ne mettons pas en doute le sérieux de la méthodologie et les critères utilisés du PICO, les questions auxquelles cette étude veut répondre ne sont pas applicables, tout au moins si les conclusions iraient dans le sens d'une restriction de cette molécule. Une limitation de l'ézétimibe entrerait en contradiction avec toutes les études cliniques et recommandations internationales et nationales concernant la prise en charge des patients à risque de MCV ou souffrant d'hypercholestérolémie. Comment justifier que les médecins suisses, et surtout les patients, seraient privés d'une molécule qui a fait ses preuves et fait partie des options de traitement reconnues ? Comment justifier qu'une étude pose la question du caractère "effectiveness" d'une molécule souvent indispensable afin d'atteindre les valeurs cibles recommandées ? Accepter une telle limitation pose la question, avec gravité, du prix que l'on est prêt à accepter pour un traitement efficace et reconnu.

Authors' response:

The proposed limitations are in accordance with AGLA and ESC guidelines. Therefore, this approach will not deprive patients of ezetimibe rather it would identify patients who are best suited for it.

If an HTA is conducted, it would first take a broader approach to determine if ezetimibe is safe, efficacious, effective and cost-effective in the population that currently has access to ezetimibe. Where there is evidence suggesting that ezetimibe is not safe, effective or cost-effective in this broad group, the HTA would then evaluate these outcomes in the restricted populations by performing sub-group analysis (where data is available).

3. Kommentar zur Literatursuche

Votre rapport fait état de 14,003 articles, fruits de vos recherches concernant ce domaine d'étude. De ces 14,003 articles, seuls 77 répondent aux critères d'études randomisées et contrôlées. Si de très nombreuses études démontrent l'efficacité de l'ézétimibe, aucune étude ne traite du caractère "effectiveness" de l'ézétimibe, et cela ne devrait pas nous étonner. Effectivement, quel intérêt aurait un chercheur de définir le caractère "effectiveness" de l'ézétimibe, son efficacité étant démontrée et sa place bien établie dans la stratégie thérapeutique. Remettre en question ce caractère "effectiveness" de l'ézétimibe reviendrait à mettre en opposition le bénéfice clinique et le caractère économique d'un traitement, avec pour corollaire le risque de devoir à l'avenir poser la question du prix que l'on accorde pour prévenir telle maladie ou en diminuer la mortalité.

Authors' response:

This concern is addressed above.

a. *Fehlen Ihrer Ansicht nach bestimmte Studien? Ja Nein*

Nous n'avons bien entendu aucun moyen ni les ressources pour étudier ni compléter cette recherche de littérature.

Authors' response:

No amendment(s) required

4. Kommentar zur Analyse / Synthese

Vous posez les questions du caractère "effectiveness" de l'ézétimibe vs modification du style de vie, placebo, fenofibrate ou statines, des coûts du traitement et de son impact budgétaire, enfin des aspects sociaux et éthiques.

La plupart de ces questions, notamment les comparaisons des différentes modalités de traitement (modification du style de vie, placebo, fenofibrate) ont été déjà largement étudiées dans des études antérieures concernant les statines, et leurs conclusions ont conduit aux recommandations actuelles de traitement. L'ézétimibe a été intégrée aux recommandations sur preuves de son efficacité et de son utilité, souvent indispensable, afin d'atteindre les valeurs cibles, gage d'une diminution des risques de MCV, indépendamment du coût. Si des restrictions devaient être retenues, les réponses aux questions posées vont inévitablement se heurter aux recommandations cliniques auxquelles les médecins doivent adhérer et au bon sens clinique qui est le cœur de leur métier.

Authors' response:

It is acknowledged that ezetimibe is recommended in recent AGLA and ESC guidelines. These guidelines suggest ezetimibe should be restricted to the proposed limitation. If doctors are using ezetimibe out of these contexts, it goes against current treatment recommendations. If this is the case, it would warrant an HTA of ezetimibe to determine whether it is broadly applicable.

5. Durchführbarkeit HTA

Wie schätzen Sie aufgrund des Scoping-Berichts die Durchführbarkeit eines Full-HTA ein?

Durchführbar Teilweise durchführbar **Nicht durchführbar**

L'étude actuelle pose la question de l'économicité de l'ézétimibe dans la prise en charge des patients avec risque de MCV ou hypercholestérolémie. La même question aurait pu se poser pour les statines elle-même... En acceptant ce type d'étude, on pourrait voir le risque de remettre en question de multiples thérapies. Ce genre d'étude est un réel danger de voir un système imposer aux médecins des choix thérapeutiques sur des impératifs financiers, et ses conclusions vont se heurter aux recommandations cliniques, au détriment d'une cohérence clinique et du respect des recommandations.

Nous nous permettons ainsi de conclure que ce type de "scoping report" HTA concernant des médicaments reconnus n'est pas adapté ni adaptable à la clinique et ne doit pas être reconduit pour d'autres substances, car il n'est pas adéquat d'utiliser des données secondaires pour définir l'économicité d'un traitement.

Authors' response:

The proposed restrictions do not conflict with existing guidelines.

The purpose of an HTA is to provide policy makers, health professionals and consumers with the necessary information to comprehensively evaluate the comparative benefits, harm and costs of health-related interventions. This information is used to inform health policy and aid in clinical decision-making. In this instance, the HTA aims to address the overarching safety, efficacy, effectiveness, and economic impact of ezetimibe in patients with hypercholesterolaemia or mixed/combined hyperlipidaemia (with or without ASCVD), as well as an analysis of social, legal, ethical and organisational issues related to ezetimibe consumption. The proposed policy populations will be addressed by either sub-group analysis or considering the applicability of the broader evidence base.