

Stakeholderrückmeldungen zum HTA Bericht

“Ezetimibe-Containing Medicines for the Treatment of Hypercholesterolaemia and Mixed/Combined Hyperlipidaemia”

Folgende 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-SSED - Schweiz. Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie

SGK - Schweizerische Gesellschaft für Kardiologie

SGV - Schweizerische Gesellschaft der Vertrauens- und Versicherungsärzte

SHG-SCS-SSS - Schweizerische Hirnschlaggesellschaft

SHRS - Schweizerische Herzrhythmus Stiftung

SKS - Stiftung für Konsumentenschutz

SPO - Patientenschutz

sQmh - Schweizerische Gesellschaft für Qualitätsmanagement im Gesundheitswesen

SVBG/FSAS - Schweizerischer Verband der Berufsorganisationen im Gesundheitswesen

VIPS - Vereinigung Pharmafirmen in der Schweiz

Folgende sieben Stakeholder haben eine Stellungnahme zum HTA Bericht eingereicht:

AGLA, curafutura, Interpharma, Médecins Fribourg - Ärztinnen und Ärzte Freiburg (MFÄF),
MSD Merck Sharp & Dohme, santésuisse, Société médicale du Valais (SMVS)

Die individuellen Kommentare der Stakeholder zum vorliegenden HTA Bericht sowie die Würdigung der Kommentare durch die Sektion HTA des BAG und durch die Auftragnehmer sind nachfolgend aufgeführt.

This document includes stakeholder feedback received on the HTA report on ezetimibe-containing medicines for the treatment of hypercholesterolaemia and mixed/combined hyperlipidaemia. Stakeholder feedback is presented in black font, and the HTA authors' responses are presented in *blue italics*.

Table of Contents

AGLA.....	4
curafutura	8
Interpharma	10
Médecins Fribourg - Ärztinnen und Ärzte Freiburg (MFÄF).....	11
MSD Merck Sharp & Dohme.....	13
santésuisse.....	18
Société médicale du Valais, SMVS	20

AGLA

Stakeholder Feedback

Allgemeiner Kommentar zum HTA-Bericht (General Comment on the Report)

The HTA report is a very comprehensive and thorough work. Yet there are some important data and considerations missing. We refer to this under 2ff. Here we only refer to missing information.

1. Intensive statin treatment increase blood glucose and HbA1c. Ezetimibe improves glucose metabolism in patients with diabetes (Ichimori S, et al. J Diabetes Invest 2012;3:179-84). This should be added.
 - *The medical background has been updated to include studies highlighting ezetimibe's impact on glucose metabolism.*
2. The authors miss to discuss the data of Mendelian Randomization studies that demonstrate genetic causality of LDL-C in ASCVD in general and specifically that low activity alleles of NPC1L1, i.e. the gene encoding the drug target of ezetimibe, are associated with reduced risk of ASCVD.
 - *Section 4.1 has been updated to include studies linking NPC1L1 gene mutations to LDL-c levels and ASCVD risk. Additional studies highlighting the link between LDL-c and ASCVD do not add further information to that currently presented in the medical background.*
3. Several terms or judgements are not correct: "primary hypercholesterolemia" means genetic hypercholesterolemia. Most studies did not do any genetic diagnostics. The authors mean hypercholesterolemia in primary prevention. Or wrongly list CKD as a manifestation of ASCVD. We indicate this by comments in the text.
 - *The sentence has been amended and CKD has been removed as a manifestation of ASCVD. The term "primary hypercholesterolaemia" has been amended to "hypercholesterolaemia" where appropriate.*

Kommentar zu Efficacy, Effectiveness und Safety (Efficacy, Effectiveness and Safety)

The report confirms the efficacy of ezetimibe and the combination of ezetimibe plus statins in lowering LDL-C and preventing secondary events as well as safety.

1. The authors mention that there was no study evaluating the effects of ezetimibe and fenofibrate in primary hypercholesterolemia. Hypercholesterolemia is not an indication for fenofibrate. This drug is efficacious in lowering triglycerides, not LDL-cholesterol.
 - *It is acknowledged in clinical practice, fenofibrates are indicated for hypertriglyceridemia. The product information for Lipanthyl® 200M on SwissMedic however, notes the drug is indicated for hypertriglyceridemia and mixed hyperlipidaemia and can be prescribed in conjunction with ezetimibe. It is therefore a potential comparator for ezetimibe, noting the practical implications are likely limited.*
 - *No amendment(s) required.*

2. Moreover, there is interindividual heterogeneity in the response to both statins and ezetimibe, for example there are over absorbers and overproducers of cholesterol, who over- and under proportionately, respectively, respond to ezetimibe (or vice versa to statins). This should be discussed (Bosner MS et al J. Lipid Res.1999;40: 302-308)
 - *The natural variability in patients response to pharmaceutical interventions are discussed in Section 3.4.1, “The European guidelines also emphasise the variability in patient response to lifestyle and pharmaceutical interventions and highlight that total risk reduction and treatment goals should be individualised in order to achieve desired outcomes”.*
 - *No amendment(s) required.*
3. The combination of simvastatin and ezetimibe is the only modality effective in patients with renal insufficiency before dialysis (Baigent C et al Lancet. 2011 Jun 25;377:2181-92). Needs discussion.
 - *This population is beyond the scope of the HTA. Therefore, comments regarding ezetimibe’s effectiveness in this population will not be discussed.*
 - *No amendment(s) required.*

Kommentar zur Gesundheitsökonomie (Health Economics)

1. The authors conclude from the data of the IMPROVE-IT trial that ezetimibe plus simvastatin compared to simvastatin alone is cost-effective. The authors correctly state that high intensity statins are equally effective as the simvastatin/ezetimibe combination in lowering LDL-C. They calculate some net saving, if this combination but also the rosuvastatin/ezetimibe combination is replaced by atorvastatin as the high efficacy statin. However, rosuvastatin is at least as effective as atorvastatin in lowering LDL-C. Thus the cost saving must be recalculated by omitting the rosuvastatin/ezetimibe combination.
 - *The hypothetical substitution scenarios aimed to determine the costs associated with transitioning from ezetimibe monotherapy and in combination with statin to a high potency statin in a series of simplified scenarios. The two hypothetical substitution scenarios (10% and 25% of patients substituting from ezetimibe monotherapy and ezetimibe in combination with rosuvastatin or simvastatin to a high potency statin [atorvastatin 40mg]) were presented as atorvastatin is a more widely used higher potency statin.*
 - *No amendment(s) required.*
2. The authors exclude PCSK9 inhibitors from their considerations (page 50). This limits the validity of the health economic analyses, because ezetimibe can avoid the treatment with these much more expensive drugs in a significant proportion of patients

who do not reach LDL-C targets with statins alone. This should be considered in the health economic considerations.

- *PCSK9 inhibitors are considered a third-line treatment by AGLA and EAS/ESC. Therefore, they were not considered an appropriate comparator for ezetimibe.*
- *There was a lack of evidence regarding the number of patients avoiding PCSK9 inhibitors due to the use of ezetimibe in Switzerland.*
- *No amendment(s) required.*

Kommentar zu Ethischen, Sozialen und Legalen Aspekten (Ethical, Social and Legal Aspects)

The comparison of monotherapies with ezetimibe vs. statins is inappropriate. Ezetimibe lowers LDL-C by about 20%, statins by about 50%. Ezetimibe monotherapy should only be indicated in statin intolerance. In the IMPROVE-IT trial the combination of ezetimibe plus simvastatin lowered not only LDL-C, but also MACE in the long term.

- *The comparison between ezetimibe monotherapy and statin monotherapy is appropriate as it provides indirect evidence for patients with statin intolerance. These patients cycle through statins until they transition to ezetimibe.*
- *It is noted throughout the report that ezetimibe was inferior to statin monotherapy which is consistent with AGLAs recommendations.*
- *No amendment(s) required.*

«Non-adherence to statins is a common problem in clinical practice, increasing the risk of cardiovascular morbidity and mortality. Due to the presence of statins, this concern applies to ezetimibe combination treatments and may lead to inadequate treatment in patients with hypercholesterolaemia or ASCVD». The authors overlook, that muscle problems often occur at high doses of lipophilic statins. Adding of ezetimibe allows reduction of statin dosages and thereby avoid muscle problems. Thus, ezetimibe can help to improve the adherence to statin therapy and thereby the chance of reducing ASCVD morbidity (see IMPROVE-IT).

- *Section 9.5.2 has been updated to highlight the potential increase in treatment compliance following ezetimibe monotherapy, owing to the avoidance of statin-associated adverse events.*

Kommentar zu Organisatorischen Aspekten (Organisational Aspects)

1. The AGLA appreciates that the authors endorse the recommendations of AGLA that ezetimibe is a second line treatment of patients who do not tolerate statins or who do not reach LDL-C targets with statins only. In this context, it will be good if the authors show the most recent treatment algorithm proposed by AGLA. The current shown by figure 2 is not up to date. The most recent from 2020 incorporates ezetimibe for specific situations and does also include the more aggressive LDL-C targets of the ESC/EAS guidelines. In this context it will be important to discuss the BAG limitations for PCSK9 inhibitors which make ezetimibe an important add-on therapy to reach LDL-C targets.

- a. Although I admit it may be considered out-of-place here, I would add a sub-sentence " ,...and use/keep/reserve the more expansive compounds (i.e. PCSK9 inhibitors) for the very high risk subjects not reaching the target serum LDL-value
- *The report was drafted prior to the 2020 guidelines. Section 11 has been updated to include additional information from the most recent guidelines including the revision of LDL-c targets.*
2. So far there is no data on the use of ezetimibe or the combination of ezetimibe and statin for primary prevention of CVD events. Accordingly there are no data on costs in this situation. However, even if so, one would need to calculate them for different risk strata (see HTA on primary prevention with statins).
- *Acknowledged, owing to the absence of evidence, an economic analysis could not be performed for the primary prevention population. Future analyses would ideally delineate the analysis by risk strata where appropriate.*
 - *No amendment(s) required.*

Kommentar zu Diskussion und Schlussfolgerungen (Discussions and Conclusions)

1. Overall the discussion and conclusions are well balanced and cover the main findings of the report. A more explicit conclusion on the indication of ezetimibe would be good. Between the lines one can read that the authors endorse the recommendations of AGLA that ezetimibe is a second line treatment of patients who do not tolerate statins or do not reach LDL-C targets with statins alone. A statement on the avoidance of more expensive PCSK9 inhibitor treatments would be important.
- *Providing recommendations is beyond the scope of the HTA report. The aim of the report is to evaluate and present the available evidence regarding the safety and efficacy of the technology.*
 - *The economic analysis did not include costs associated with the avoidance of PCSK9 and therefore a statement in the discussion was not included.*
 - *No amendment(s) required.*
2. In the summary, the authors conclude on primary prevention "Ezetimibe plus statins improved LDL-c in the long-term, but not for other outcomes" (page 7). This reads like futility. However, no outcome study has been performed in primary prevention. It is not okay to conclude inefficacy from absence of data.
- *The sentence has been amended to "ezetimibe plus statins improved LDL-c in the long-term, but there was uncertainty whether it improved other outcomes."*
3. Fenofibrate monotherapy lowers triglycerides rather than LDL-C. The combination with ezetimibe lowers LDL-C and thereby improves the therapy with fenofibrate. This should be added to the discussion.
- *The discussion has been amended to highlight the purpose of ezetimibe and fenofibrate combination therapy.*

Stakeholder Feedback

Allgemeiner Kommentar zum HTA-Bericht (General Comment on the Report)

Dieser sehr ausführliche HTA-Bericht ist aus wissenschaftlicher Sicht korrekt gemacht und untersucht die Forschungsfragen sehr ausführlich.

Die zur Diskussion stehende Limitation aller Ezetimib-haltigen Arzneimittel auf die "secondline" Anwendung entspricht den heutigen nationalen/internationalen Guidelines (AGLA and EAS/ESC guidelines), die eine primäre Anwendung von Statinen sehen und die Ezetimib-Anwendung nur bei Statinunverträglichkeit bzw. bei Nichterreichen der LDL-Zielwerte empfehlen. Es ist wohl davon auszugehen, dass in der Klinik der Grossteil der Ezetimib-haltigen Arzneimittel bereits entsprechend der Guidelines verordnet werden.

- *No amendment(s) required.*

Kommentar zu Efficacy, Effectiveness und Safety (Efficacy, Effectiveness and Safety)

Die Literatursuche entspricht der wissenschaftlichen Praxis und ist nachvollziehbar dokumentiert (PRISMA guidelines).

Die Beurteilung des klinischen Nutzens basiert auf einer relativ hohen Anzahl randomised controlled trials (RCT) für Patienten mit primärer Hypercholesterinämie mit und ohne ASCVD. Bezüglich Hyperlipidämie ohne ASCVD wurden nur wenige Studien gefunden, in Bezug auf Hyperlipidämie mit ASCVD wurden keine Studien gefunden.

- *No amendment(s) required.*

Der risk of bias wird ausführlich besprochen und dokumentiert. Dennoch stellen sich bezüglich der Schlüsselstudien entscheidende Fragen. So gibt es bezüglich der IMPROVE-IT Studie (Cannon et. al. NEJM 2015) erhebliche Kritik, dass die Verblindung nach einem Jahr aufgehoben wurde und die Studie nach fünf Jahren um weitere zwei Jahre verlängert wurde weil kein Effekt festgestellt werden konnte.

- *Section 7.3.3 has been updated to reflect additional bias concerns with the IMPROVE-IT trial.*

Kommentar zur Gesundheitsökonomie (Health Economics)

Die gesundheitsökonomische Analyse hat gezeigt, dass die Kombination von Ezetimib und Simvastatin gegenüber einer Monotherapie mit Simvastatin kosteneffizient ist, dies jedoch gegenüber einer Monotherapie mit höher potenten Statinen nicht mehr der Fall ist. Dies unterstützt die im ursprünglichen Antrag geforderte Limitation von Ezetimib auf Patienten, die entweder Statine nicht tolerieren oder die Therapieziele nicht erreichen.

- *No amendment(s) required.*

Jedoch ist beispielsweise das Kombinationspräparat Atozet bereits heute mit einer entsprechenden Limitation in der SL gelistet. Damit ist wohl das Einsparpotential einer entsprechenden Limitation beschränkt. Die im HTA genannten Einsparmöglichkeiten werden deshalb wahrscheinlich überschätzt. Es stellt sich des Weiteren die Frage, ob der aufgezeigte ökonomische Nutzen auch mit den real world Daten übereinstimmt.

- *The scenarios presented in the budget impact analyses were hypothetical and used to conceptualise potential costs associated with transitioning from ezetimibe (monotherapy or in combination with statins) to a high potency statin. Atorvastatin was selected as the representative statin given it was more frequently prescribed than rosuvastatin. The indications for transitioning were not specified in the report as it may introduce further uncertainties into the model.*
- *Hypothetical scenarios were utilised owing the absence of Swiss-specific evidence. It is presently unclear how reflective the scenarios are of contemporary practice. This has been highlighted throughout the HTA.*
- *No amendment(s) required.*

Kommentar zu Ethischen, Sozialen und Legalen Aspekten (Ethical, Social and Legal Aspects)

No comment provided

Kommentar zu organisatorischen Aspekten (Organisational Aspects)

No comment provided

Kommentar zu Diskussion und Schlussfolgerungen (Discussions and Conclusions)

Die Analysen zur klinischen Wirksamkeit zeigen, dass eine Kombinationstherapie von Ezetimib plus Statinen in einzelnen Patientengruppen klinisch bessere Resultate bringt, jedoch die Kosteneffizienz nur für die Kombination von Ezetimib und Simvastatin gegeben ist.

- *No amendment(s) required.*

Die Diskussion zeigt, dass die klinischen Resultate des HTAs die Anwendung nach aktuellen Guidelines (AGLA) stützen. In der Diskussion fehlt jedoch eine fundierte Auseinandersetzung mit kritischen Publikationen. Dies wäre angezeigt, da die Schlüsselpublikation (Improve IT) zu Ezetemib von der Zulassungsinhaberin gesponsert wurde. In diesem Zusammenhang wäre es wichtig, auch Aussagen bezüglich der "number needed to treat" zu machen.

- *The discussion section is intended to reflect the overarching issues and implications of the report. This approach limits the discussion of individual studies. However, study characteristics and bias concerns (including conflicts of interest) are reported in Section 7 of the report.*

Interpharma

General Comment on the Report

Sehr geehrte Damen und Herren

Wir danken Ihnen für die Gelegenheit zur Stellungnahme zum vorliegenden HTA-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 begrüßen es, dass zusätzlich die betroffene Zulassungsinhaberin MSD Merck Sharp & Dohme AG direkt durch das BAG angeschrieben wurde. Wie am Workshop vom 19.11.2020 dargelegt, sollte dieses Vorgehen unseres Erachtens der Standard bei allen HTAs des BAG sein. Der Weg über die Verbände beinhaltet das Risiko, dass sich eine Situation ergeben könnte, in welcher sich konkurrierende Präparate verschiedener Mitglieder miteinander verglichen werden. In diesem Fall könnte der Verband keine Stellungnahme einreichen. Eine solche Situation wäre weiter auch aus grundsätzlich wettbewerbsrechtlicher Sicht heikel. Der Bericht kommt zum Schluss, dass der Einsatz von Ezetimib kosteneffektiv ist. Das ausgewiesene Einsparpotential von CHF 2-5 Mio. basiert auf der hypothetischen Annahme, dass 10% bzw. 25% der Patienten nicht gemäss Guidelines therapiert seien. Ohne konkrete Evidenz ist dieser Schluss unzulässig und stellt die Ärztinnen und Ärzte in der Schweiz unter einen unangebrachten Generalverdacht. Weiter sind zwei von drei Präparaten, welche Ezetimib enthalten bereits generisch und das dritte Präparat bereits sehr stark limitiert, was das Einsparpotential zusätzlich relativiert. Entsprechend enthält der Bericht keine konkreten Empfehlungen für entsprechende Massnahmen.

Für die detaillierte Stellungnahme zum HTA-Bericht verweisen wir auf die Rückmeldung von MSD.

Wir danken Ihnen für die Berücksichtigung unserer Stellungnahme und stehen für Fragen und zusätzliche Erläuterungen gerne zur Verfügung.

- *The purpose of the HTA is to provide policy makers and health professionals with information to evaluate the benefits, harms and cost of ezetimibe. Potential cost implications of substituting ezetimibe (monotherapy and combination therapy) to high potency statins were presented for hypothetical proportions of the patient population to examine the cost impacts for a range of scenarios. The hypothetical scenario analyses are not intended to cast suspicion on the prescribing practices of Swiss physicians.*
- *Policy makers can ascertain the relative impact of these scenarios (e.g. potential savings of CHF 2-5 million) against the annual ezetimibe (monotherapy and combination therapy) cost of around 47 million per year. Further scenarios could be included, however, there is no evidence on which to base them. The uncertainty associated with the hypothetical scenarios are noted throughout the report.*
- *The costs of ezetimibe in the budget impact analysis and cost-effectiveness model included both patented and generic medication and included scenarios reflecting the greater adoption of generic medication (as inferred by average price decreases of 2%, 5% and 10%).*
- *No amendment(s) required.*

Médecins Fribourg - Ärztinnen und Ärzte Freiburg (MFÄF)

Stakeholder Feedback

Allgemeiner Kommentar zum HTA-Bericht (General Comment on the Report)

Encore une fois, on confie la réévaluation d'une stratégie de soins en Suisse à une équipe étrangère (australienne en l'occurrence) qui n'a aucune expertise clinique dans le domaine (trois experts en santé publique appartenant à la branche d'évaluation clinique du collège royal australien composé de chirurgiens, un informaticien et une bibliothécaire). Il serait opportun que l'OFSP sorte de l'opacité et nous révèle le coût réel de telles études commandées.

- *The authors declare no conflicts of interest. The remaining concerns raised are beyond the scope of the HTA report and will not be addressed.*
- *No amendment(s) required.*

Kommentar zu Efficacy, Effectiveness und Safety (Efficacy, Effectiveness and Safety)

No comment provided.

Kommentar zur Gesundheitsökonomie (Health Economics)

Aucune évaluation des modalités précises de prescription de l'ezetimibe n'a été faite en Suisse : seuls les volumes de prescription d'ezetimibe sont connus, mais pas l'indication. De ce fait, les hypothèses de limitation des prescriptions ne reposent sur aucune base solide. Les économies espérées sont purement théoriques.

- *The purpose of the budget impact analyses is to provide policy makers with an estimation of the costs associated with an intervention. Owing to the absence of Swiss-specific evidence however, the budget impact analyses utilised hypothetical scenarios to determine the costs associated with transitioning from ezetimibe in combination with statins to statins.*
- *It is acknowledged throughout the report that the scenarios are hypothetical and subject to uncertainty, particularly around the prescribing indication, hence why two substitution percentages were used.*
- *No amendment(s) required.*

Kommentar zu Ethischen, Sozialen und Legalen Aspekten (Ethical, Social and Legal Aspects)

No comment provided.

Kommentar zu Organisatorischen Aspekten (Organisational Aspects)

Un immense travail de bibliographie a été fait pour arriver aux mêmes conclusions que les recommandations du groupe suisse de lutte contre l'athérosclérose déjà existantes et qui sont identiques aux recommandations médicales internationales sur la place de l'ézetimibe dans le traitement de l'hypercholestérolémie, et déjà suivies par les médecins suisses. La portée de cette étude est donc nulle. Il aurait été plus économique de lire les recommandations existantes avant de commander cette étude.

- *It is acknowledged existing Swiss (AGLA) and European guidelines (EAS/ESC) recommend ezetimibe for the proposed populations. However, guidelines represent lower forms of evidence and do not systematically assess the safety, effectiveness and costs associated with an intervention. Therefore, to comprehensively assess the*

comparative benefits and harms of an ezetimibe, an HTA was required. The HTA can be used to inform health policy and aid in clinical decision-making.

- *No amendment(s) required.*

Kommentar zu Diskussion und Schlussfolgerungen (Discussions and Conclusions)

Il n'y a pas lieu de prévoir des limitations de prescription dans la mesure où il existe déjà des recommandations médicales claires, sauf à vouloir clairement signifier que l'on veut entraver la liberté de prescription et donner aux assureurs un pouvoir de censure sur les prescriptions. En outre, les limitations ne peuvent pas prendre en compte de façon exhaustive tous les cas de figure de prescription, et ne pourront pas être mises à jour en fonction des données de la science.

- *The proposed limitations are in accordance with current treatment recommendations by AGLA and EAS/ESC. Therefore, limiting the use of ezetimibe is unlikely to impair the physician's ability to prescribe the medication. Prescribing ezetimibe outside of these indications contradicts existing guidelines.*
- *No amendment(s) required.*

MSD Merck Sharp & Dohme

General Comment on the Report

Wir bedanken uns für die Möglichkeit, unsere Stellungnahme zum HTA Bericht «The Treatment of Hypercholesterolaemia and Mixed/Combined Hyperlipidaemia with Ezetimibe-Containing Medicines» abzugeben. Sie erhalten dazu das ausgefüllte Stakeholder Feedbackformular im Anhang.

Generell ist zu sagen, dass der Bericht umfangreich und seriös aufgesetzt ist. Aus folgenden Gründen, sehen wir jedoch nicht, wie dieser als Grundlage für weitere Einschränkungen der Verschreibung von Ezetimib-haltigen Medikamenten dienen könnte:

- Der Bericht hält fest, dass der Einsatz von Ezetimib für das Patientenkollektiv aus der Improve-It Studie kosteneffektiv ist.
 - *No amendment(s) required.*
- Über die Kosteneffektivität bei anderen Patientengruppen (z.B. im Vergleich zu Atorvastatin) findet der Bericht nur ungenügende Daten und basiert die Aussagen auf einem indirekten Vergleich mit einer Meta-Analyse von 2003, welche nur Statine enthält.
 - *No amendment(s) required.*
- Der Bericht macht zwar Aussagen darüber, dass Ezetimib durch die Ärzte allenfalls zu häufig und nicht im Einklang mit den Guidelines verschrieben wird, findet aber dazu keine Referenzen für die Schweiz – es bleibt eine Annahme oder gar eine Unterstellung, dass Ärzte nicht gemäss Guideline therapieren.
 - *The organisational section of the HTA aims to identify work processes, quality assurance and managerial issues associated with the intervention. There were limited publications addressing organisational issues associated with ezetimibe in Switzerland. Therefore, studies from America and Europe were including, noting their applicability to Switzerland varied.*
 - *The HTA included a study evaluating the prevalence and factors associated with the inappropriate prescription of ezetimibe in Saskatchewan, Canada. It was noted that the reimbursement practices in Saskatchewan were similar to Switzerland (i.e. ezetimibe was not limited). The results do not imply that Swiss physicians are prescribing ezetimibe against current recommendations.*
 - *No amendment(s) required.*
- Vor diesem Hintergrund wird im Bericht selbst festgehalten, dass das Einsparpotential von CHF 2-5mio. rein hypothetisch ist und allenfalls sogar übertrieben, da relevante Kostenaspekte wie die Verhinderung von Herzinfarkten, Hirnschlägen und Operationen nicht in die Budget Impact Analyse inkludiert wurden. Diese beschränkte sich lediglich auf die Medikamentenkosten.
 - *Owing to the absence of Swiss-specific information, the budget impact analyses included two hypothetical substitution scenarios. The scenarios aimed to determine the costs associated with transitioning from ezetimibe to statins considering the medication cost. Additional variables such as the prevention of myocardial infarction and stroke*

were not included as it would introduce additional uncertainty owing to the absence of Swiss-specific evidence.

- *It was acknowledged in the report that the cost impact was likely overstated.*
 - *No amendment(s) required.*
- In den Schlussfolgerungen formulieren die Autoren auch keine klaren Handlungsoptionen.
- *It is beyond the scope of the HTA to produce recommendations.*
 - *No amendment(s) required.*

Zudem weisen wir darauf hin, dass aktuell im Markt lediglich das Medikament Atozet (Kombination von Atorvastatin und Ezetimib) ein Wachstum aufweist. Dieses Medikament ist jedoch bereits im Sinne der im HTA untersuchten Frage limitiert: Zur Senkung des kardiovaskulären Risikos bei Vorliegen einer sehr hohen resp. hohen Risikokategorie (nach AGLA Risikokategorie), wenn die entsprechenden LDL-Cholesterin Zielwerte (1.8 mmol/l bei sehr hohem Risiko resp. 2.5 mmol/l bei hohem Risiko) unter maximal verträglich dosierten Statintherapie nicht erreicht wurden.

- *The scenarios presented in the budget impact analyses were hypothetical and used to conceptualise potential costs associated with transitioning from ezetimibe in combination with statins to a high potency statin. Atorvastatin was selected as the representative statin given it was more frequently prescribed than rosuvastatin. The indications for transitioning were not specified in the report as it may introduce further uncertainties into the model.*
- *No amendment(s) required.*

Es ist davon auszugehen, dass hauptsächlich Patienten mit Inegy (Simvastatin+Ezetimib) behandelt werden, welche dieses Medikament schon seit längerer Zeit erhalten. Dieses Produkt somit jetzt zu limitieren, hätte somit keinen grossen Einfluss auf die Gesundheitskosten, wäre es doch weder sinnvoll, noch patientenfreundlich, wenn diese Patienten jetzt wieder auf ein Statin umgestellt werden müssten, um die Verträglichkeit und die Wirksamkeit zu testen.

- *The results of the HTA were in accordance with existing guidelines i.e. ezetimibe is indicated as a second-line treatment for high-risk patients or patients with statin intolerance. The HTA does not make clinical recommendations and is not advocating for existing patients to transition from one treatment to another.*
- *The scenarios included in the budget impact analyses are hypothetical and are intended to demonstrate the costs associated with transitioning from ezetimibe in combination with statin to a high potency statin.*
- *No amendment(s) required.*

Wir hoffen, dass diese Punkte bei der Beurteilung berücksichtigt werden und verbleiben mit freundlichen Grüßen.

Stakeholder Feedback

Allgemeiner Kommentar zum HTA-Bericht (General Comment on the Report)

Grundsätzlich ein sehr umfangreicher und sorgfältig ausgearbeiteter Bericht. Aufgrund der Studienlage konnten nur für Patienten mit Hypercholesterolemie mit ASCVD (auf Basis IMPROVE-IT) gesundheitsökonomische Analysen gemacht werden. Hier zeigt sich, dass der Einsatz von Ezetimib + Simvastatin vs Simvastatin kosteneffektiv ist.

- *No amendment(s) required.*

Ohne zu wissen, inwiefern in der Schweiz Ärzte nicht gemäss Guideline therapieren, werden hypothetische Einsparungen von CHF 2-5 Mio berechnet. Dabei werden nur direkte Medikamentenkosten betrachtet. Kosten aufgrund von Nebenwirkungen oder MACE (major adverse cardiovascular events) werden ausser Acht gelassen, was die Autoren selber zur Aussage bewegt, die berechneten Kosteneinsparungen seien womöglich übertrieben.

- *No amendment(s) required.*

Zusammen mit dem Scoping Bericht wurden für das HTA total 465 Seiten für eine nachweislich kosteneffektive Therapie und möglichen hypothetischen Einsparungen von CHF 2-5 Mio pro Jahr geschrieben. Die Verhältnismässigkeit ist hier nicht gegeben.

- *No amendment(s) required.*

Kommentar zu Efficacy, Effectiveness und Safety (Efficacy, Effectiveness and Safety)

Umfangreiche Analyse der bestehenden Studien mit umfangreichen Meta-Analysen für alle vier Patientenpopulationen im PICO. Aussagen bezüglich den relevanten Outcomes MACE (major adverse cardiovascular events) konnten jedoch nur in einer der vier Patientenpopulationen auf Basis der IMPROVE-IT Studie gemacht werden. Keine weiteren Kommentare.

- *Only three populations were able to be meta-analysed (patients with hypercholesterolaemia without ASCVD, patients with hypercholesterolaemia with ASCVD and patients with hyperlipidaemia without ASCVD).*
- *No amendment(s) required.*

Kommentar zur Gesundheitsökonomie (Health Economics)

Die Analyse zeigt, dass Ezetimib+Simvastatin vs Simvastatin kosteneffektiv ist.

Die Schlussfolgerung, dass Ezetimib+Simvastatin vs Atorvastatin nicht kosteneffektiv sei, basiert jedoch auf einem indirekten Wirksamkeitsvergleich anhand einer 17-jährigen Meta-Analyse (Law et al. 2003), welche ausschliesslich Statine inkludiert. Die Autoren erwähnen auch, dass sich die Baseline-Charakteristiken der Studienteilnehmer zwischen IMPROVE-IT und Law et al. 2003 unterscheiden. Auf Basis eines solchen indirekten Vergleichs, kann und sollte keine neue schweizweite Limitation abgeleitet werden.

Die Einhaltung der Guidelines kann zudem mangels Daten nicht überprüft werden. Der berechnete Budget Impact (Einsparungen) ist deshalb rein hypothetisch und stellt die Ärzteschaft in Generalverdacht, nicht nach Guideline zu therapieren. Kosten aufgrund von Nebenwirkungen und MACE werden zudem ausser Acht gelassen. Die Budget Impact Berechnung ist aus Sicht MSD deshalb ungenügend.

- *It is not the intent of the hypothetical scenarios to cast suspicion on the prescribing practices of Swiss physicians. Hypothetical scenarios were used owing to the absence of Swiss-specific evidence.*
- *Costs associated with side effects of ezetimibe (mono- and combination therapy) and statins were not included in the budget impact analysis, but were included in the cost-effectiveness model. Including these outcomes could decrease estimated budget impact cost savings as MACE outcomes differ for some statins and ezetimibe products (e.g. key trial used for cost-effectiveness model). The hypothetical budget impact scenarios were presented to illustrate medicines substitutions costs.*
- *The differing baseline characteristics in Law (2003) and the IMPROVE-IT trial do not preclude their inclusion into the economic analyses, rather it is a bias concern which is raised throughout the report.*
- *No amendment(s) required.*

Kommentar zu Ethischen, Sozialen und Legalen Aspekten (Ethical, Social and Legal Aspects)

Inwiefern Ärzte in der Schweiz nicht nach Guideline therapieren, konnte in dem HTA nicht geklärt werden. Insofern erscheint es fragwürdig, davon auszugehen, dass 10% bzw 25% der Patienten nicht gemäss Guidelines therapiert seien. Darüber hinaus gibt es jedoch Hinweise darauf, dass Ärzte zu wenig aggressiv behandeln und viele Patienten die Zielwerte aus den Guidelines nicht erreichen (Masana et al. 2020). Hier nun ohne Referenz aus der Schweiz zu unterstellen, dass im Durchschnitt übertherapiert würde, erscheint somit nicht korrekt und entzieht der Hypothese, dass CHF 2-5 Mio pro Jahr eingespart werden könnten die Grundlage.

- *Owing to the absence of evidence, it is unclear how many patients in Switzerland do not achieve treatment goals or are intolerant to statins. Therefore, the HTA utilised hypothetical scenarios to estimate potential costs savings. The uncertainties with this approach were acknowledged throughout the HTA.*
- *It is not the intent of the hypothetical substitution scenarios to cast suspicion on the prescribing practices of Swiss physicians.*
- *No amendment(s) required.*

Zum budget impact schreiben die Autoren zudem selber "benefits of avoided medical events were not costed in the model, so the cost impacts for payers are likely to be overstated".

- *No amendment(s) required.*

Kommentar zu Organisatorischen Aspekten (Organisational Aspects)

Wie im Bericht erwähnt, ist die non-adherence eines der grössten Probleme bei der Statintherapie. Dabei sind vor allem ältere Personen zum Teil untertherapiert. Die Hinzugabe von Ezetimib kann in gewissen Situationen die Nebenwirkungen der Statine verringern, da erscheint es nicht zielführend, zuerst alle möglichen Statine auszuprobieren bevor Ezetimib eingesetzt werden kann. Studien, welche bei gewissen Patienten für einen schnelleren Wechsel auf Kombitherapien plädieren, wurden im HTA nicht berücksichtigt (zB Masana et al. 2020). Wir sind der Meinung, dass in einem solch schwierigen Therapiegebiet, der Arzt im Einzelfall die Möglichkeit haben muss, aus verschiedenen Optionen die für den Patienten optimalen Therapiekomplex auswählen zu können und dabei ggf. auch einmal von der Guideline abweichen, ohne dass die Krankenkasse gleich das Veto einlegt.

- *Section 11 has been updated to include the revised AGLA guidelines which promote a more aggressive approach for managing hypercholesterolaemia. Studies highlighting*

a faster switch to combination therapy, such as Masana 2020, did not meet inclusion criteria of the report and were excluded.

- *Section 9.5.2 has been updated to highlight the potential increase in treatment compliance following ezetimibe monotherapy owing to the avoidance of statin-associated adverse events.*
- *The proposed limitations are in accordance with current treatment recommendations by AGLA and EAS/ESC. Therefore, limiting the use of ezetimibe is unlikely to impair the physician's ability to prescribe the medication.*

Kommentar zu Diskussion und Schlussfolgerungen (Discussions and Conclusions)

Die Limitationen dieses HTAs, insbesondere der gesundheitsökonomischen Analyse und dem indirekten Vergleich mit potenteren Statinen, werden auch in diesem Teil nochmal erwähnt. Es wird zudem darauf hingewiesen, dass unklar sei, inwiefern in der Schweiz Ezetimib ausserhalb der Guideline eingesetzt wird. Trotz dieser Unklarheit, wird erwähnt, dass eine Einführung weiterer Restriktionen das "Problem" lösen könnte. Es ist jedoch nicht klar, inwiefern dieses "Problem" überhaupt besteht. Unter Berücksichtigung des relativ kleinen und womöglich sogar übertrieben gerechneten Einsparungspotenzials scheint es, als dass die Autoren auch keine klaren Handlungsoptionen formulieren können. Eine entsprechende Empfehlung fehlt wohl deshalb auch. Eine weitere Einschränkung des Einsatzes von Ezetimib erscheint uns daher als nicht-zielführende Massnahme, welche ausser zusätzlich administrativem Aufwand weder für die Ärzteschaft und Patienten, noch für die Krankenkassen einen relevanten Nutzen generiert.

- *It is beyond the scope of the HTA to include recommendations.*
- *The budget impact analysis presents hypothetical scenarios to estimate the costs associated with patients transitioning from ezetimibe monotherapy and combination with statins to a high potency statin. Hypothetical scenarios are presented owing to the absence of Swiss-specific evidence with the uncertainties associated with this approach highlighted throughout the report. The hypothetical scenarios are used to inform policy-makers and health professionals of the sensitivity of budget costs to changes in patient population characteristic assumptions.*
- *The hypothetical scenarios are used to inform policy-makers and health professionals of the potential costs associated with ezetimibe. It may not be reflective real-world savings if ezetimibe was limited owing to the listed uncertainties.*
- *The proposed limitations are in accordance with current treatment recommendations by AGLA and EAS/ESC. Therefore, limiting the use of ezetimibe is unlikely to impair the physician's ability to prescribe the medication.*
- *No amendment(s) required.*

Stakeholder Feedback

Allgemeiner Kommentar zum HTA-Bericht (General Comment on the Report)

Der ausführliche Bericht ist gut und verständlich aufgebaut und adressiert das grundsätzliche Thema des Einsatzes von Ezetimib als Monotherapie sowie in Kombination mit insbesondere Statinen aber auch Fenofibraten.

Zur Literatursuche wurden eine umfassende Zahl an Datenbanken mit abgeschlossenen Studien und Berichten durchsucht (8), was wir sehr begrüßen wird. Zusätzlich wurden verschiedene Quellen mit laufenden Studien konsultiert, was zusätzliche und wichtige Hinweise zu den hier adressierten Fragestellungen liefern kann. Positiv vermerkt werden darf auch, dass nebst Französisch und Deutsch auch die dritte Landessprache, Italienisch in den Recherchen berücksichtigt wurde.

- *No amendment(s) required.*

Kommentar zu Efficacy, Effectiveness und Safety (Efficacy, Effectiveness and Safety)

Die Resultate zur Efficacy, Effectiveness und Safety werden sehr ausführlich und verständlich dargelegt. Es werden die Monotherapie und die Kombination von Ezetimib und Statinen resp. Fenofibraten zu den entsprechenden Comparatoren und in den verschiedenen Patientenpopulationen separat dargelegt, was eine differenzierte Betrachtung in Bezug auf die heutige Vergütungspraxis erlaubt. Wir begrüßen explizit, dass unterschiedliche Therapiedauern (Wochen bis Jahre) berücksichtigt wurden. Dies erlaubt u.a. wichtige Aussagen zu früher und / oder später auftretenden Nebenwirkungen.

- *No amendment(s) required.*

Kommentar zur Gesundheitsökonomie (Health Economics)

Die Kosten-Nutzwert-Analyse ist gut beschrieben. Die verwendeten Modellparameter können nachvollzogen werden. Der ICER von rund CHF 62'000 nach 7 Jahren und der Wert von CHF 21'000 nach 20 Jahren erscheinen plausibel. Die probabilistische Sensitivitätsanalyse zeigt eine Wahrscheinlichkeit von 85 Prozent, dass die Intervention bei einer Zahlungsbereitschaft von CHF 100'000 pro QALY kosteneffektiv ist. Es ist festzuhalten, dass in der Schweiz im Vergleich mit Grossbritannien kein entsprechender Schwellenwert bindend ist. Die Kosteneffektivität hängt massgeblich von den Arzneimittelkosten, der Schwere der Eingriffs bei einem Infarkt sowie des Einsatzes von Atorva- und Rosuvastatinen anstelle von Simvastatin ab. Diese Effekte sollten bei allfälligen Regulationsmassnahmen berücksichtigt werden. Der Berechnungen zum Budget-Impact können nachvollzogen werden.

- *No amendment(s) required.*

Kommentar zu Ethischen, Sozialen und Legalen Aspekten (Ethical, Social and Legal Aspects)

Es ist nachvollziehbar, dass hier Studien zu Statinen für gewisse Aussagen herangezogen werden. Wie im Bericht postuliert, darf angenommen werden, dass ähnliche Problematiken bei der Therapie mit Statinen auch mit Ezetimib zu beobachten sind (u.a. Compliance, Therapie älterer Patienten).

- *No amendment(s) required.*

Kommentar zu Organisatorischen Aspekten (Organisational Aspects)

Der Abschnitt ist sehr kurz gehalten, weist jedoch auf drei in der Schweiz durchgeführte Arbeiten hin.

Wir begrüßen besonders die zusätzliche Berücksichtigung und Diskussion von aktuellen Guidelines weltweit (Kapitel 11). Es zeigt sich, wie diese übereinstimmend Ezetimib als 2nd-Line Therapie nach Statinen einordnen. Eine Limitierung auf 2nd-Line nach Statinen im Rahmen der Kostenübernahme durch die Grundversicherung sollte zwingend geprüft werden.

- *No amendment(s) required.*

Kommentar zu Diskussion und Schlussfolgerungen (Discussions and Conclusions)

In der Diskussion und den Schlussfolgerungen werden in kurzer Form die wichtigsten Erkenntnisse des vorliegenden HTAs zusammengefasst. Dies entspricht den in den verschiedenen Kapiteln erfolgten Ausführungen, und die Grenzen in Bezug auf die hier berücksichtigten Studien werden aufgezeigt.

Wertvoll ist der zusätzliche Vergleich zu früheren Arbeiten und die möglichen Gründe für Differenzen.

Gerade im Vergleich zu Statinen zeigt Ezetimib keinen Mehrnutzen. Die aktuellen Leitlinien sehen den Einsatz von Ezetimib bereits heute in der zweiten Linie nach Statinen resp. bei ungenügender Wirkung zusätzlich zu diesen. Eine entsprechende Limitierung von Ezetimib im Rahmen der Kostenübernahme durch die Grundversicherung sollte daher zwingend vorgenommen werden.

- *No amendment(s) required.*

Société médicale du Valais, SMVS

Stakeholder Feedback

Allgemeiner Kommentar zum HTA-Bericht (General Comment on the Report)

Les maladies cardiovasculaires (MCV) sont la principale cause de mortalité dans le monde. 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.

- *There has been a limited number of randomised trials evaluating ezetimibe's impact on MACE outcomes in patients with statin intolerance and those unable to achieve lipid goals despite maximally tolerated statins. Given the uncertainty, an HTA is needed to comprehensively assess the benefits, harms and cost of ezetimibe. The information generated by this report will provide useful information for policy makers and health professionals.*
- *The proposed limitations are in accordance with current clinical recommendations by AGLA. Therefore, limiting the reimbursement is unlikely to significantly alter the availability of ezetimibe in Switzerland.*
- *No amendment(s) required.*

Kommentar zu Efficacy, Effectiveness und Safety (Efficacy, Effectiveness and Safety)

Nous relevons les éléments essentiels de cette étude : chez les patients atteints d'hypercholestérolémie primaire sans événement cardiovasculaire, l'ézétimibe en monothérapie était supérieur au placebo, mais inférieur aux statines en ce qui concerne les modifications du LDL à trois mois. L'ézétimibe plus les statines ont amélioré le LDL à long terme. Toujours en monothérapie, l'ézétimibe ne diffère pas des fénofibrates. L'ézétimibe et les statines ont réduit de manière significative l'incidence des infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral, cependant sans différences concernant les décès d'origine cardiovasculaire, les revascularisations coronaires ou les angors instables. Par ailleurs manque une donnée essentielle, à savoir la proportion de patients avec antécédent d'événement cardiovasculaire qui nécessite un traitement combiné avec ézétimibe afin d'atteindre les valeurs cibles de LDL tel que recommandé par les sociétés de discipline.

- *The number of patients with hypercholesterolaemia and ASCVD achieving LDL-c goals is outlined in Section 7.3.5 of the report. The prevalence of this patient group, and those with statin intolerance in Switzerland is uncertain.*
- *No amendment(s) required.*

Kommentar zur Gesundheitsökonomie (Health Economics)

La question posée est celle 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 inmanquablement se heurter aux recommandations cliniques auxquelles les médecins doivent adhérer et au bon sens clinique qui est le cœur de leur métier.

- *The results of the HTA and the proposed limitations are consistent with AGLA and EAS/ESC's current treatment recommendations. Ezetimibe used outside this indication would therefore contradict existing guidelines.*
- *No amendment(s) required.*

Kommentar zu Ethischen, Sozialen und Legalen Aspekten (Ethical, Social and Legal Aspects)

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.

- *Concerns regarding the purpose of HTA and the consequences of limiting ezetimibe are addressed above.*
- *No amendment(s) required.*

Kommentar zu Organisatorischen Aspekten (Organisational Aspects)

L'efficacité de l'ézétimibe est démontrée et sa place bien établie dans la stratégie thérapeutique. Les résultats pour les patients atteints d'hypercholestérolémie et d'ACVD ont été largement influencés par l'étude IMPROVE-IT. L'ézétimibe et les statines ont réduit de manière significative l'incidence des infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral à sept ans. Cependant, il n'y avait pas de différences dans les décès d'origine cardiovasculaire, les revascularisations coronaires ou les angors instables. 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.

- *Concerns regarding the purpose of HTA and the consequences of limiting ezetimibe are addressed above.*
- *No amendment(s) required.*

Kommentar zu Diskussion und Schlussfolgerungen (Discussions and Conclusions)

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, telles que le sous-entendent les conclusions qui précisent : "Limiter l'accès à l'ézétimibe entraînerait une économie nette pour les payeurs".

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.

- *Concerns regarding the purpose of HTA and the consequences of limiting ezetimibe are addressed above.*
- *No amendment(s) required.*