

Stakeholder Rückmeldungen zum Scoping Bericht “Statins for primary prevention of CVD in Switzerland”

Zusammenfassung der Stakeholderkommentare

Alle nachfolgend aufgeführten Stakeholder wurden zur Stellungnahme zum Scoping Bericht angeschrieben.

ACSI - Associazione dei consumatori e consumatori della Svizzera Italiana

BLV/ EEK eidg. Ernährungskommission

BSV - Bundesamt für Sozialversicherung, Invalidenversicherung

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

SGAIM - Schweizerische Gesellschaft für Allgemeine Innere Medizin

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

Verein Ethik und Medizin Schweiz VEMS, M. Romanens

VIPS - Vereinigung Pharmafirmen in der Schweiz

Folgende sechs Stakeholder haben Stellungnahmen zum Scoping Bericht eingereicht:

Interpharma, Curafutura, Schweizerische Gesellschaft für Allgemeine Innere Medizin (SGAIM), Recordati AG, M. Romanens, Schweizerische Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie (SGED-SSSED)

Stellungnahmen, welche nicht im vorgegebenen Feedbackformular eingingen, wurden sinngemäss ins Feedbackformularformat übertragen.

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

STAKEHOLDER	STAKEHOLDER COMMENT	RESPONSE PALLAS/IMTA
	General comment	<i>Thank you to all stakeholders for their time and effort to provide feedback on this scoping report. Below you will find our response to your feedback.</i>
Interpharma	Die Policy Question und der medizinische Hintergrund stellen nicht ausreichend klar dar, auf welche Patientenpopulation, definiert durch ein niedriges, mittleres und hohes Risiko, der HTA abzielen soll. Weiter sollte klar herausgearbeitet werden, in welcher Hinsicht eine Restriktion angedacht ist, z.B. ob dabei Patienten mit niedrigem und mittlerem Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis gemeint sind. Die in den Abschnitten 4.1 und 8 formulierten Studienfragen umfassen alle Risikogruppen, allerdings wird hier ebenfalls nicht ausgeführt, für welche Risikogruppe ggf. eine Restriktion angedacht ist. Die Beschreibung des medizinischen Hintergrunds dient dafür, die im Hauptteil eines HTA gemachten Aussagen verstehen zu können. Eine ausführlichere Darstellung und insbesondere eine Beschreibung der Unterschiede relevanter Risikoscores ist notwendig, um beurteilen zu können, welche Implikationen die Festlegung auf einen spezifischen Risikoscore (S. 53 und 56) haben könnte.	<i>We agree that there are many uncertainties regarding the appropriate risk score and the differences between risk scores. Therefore, a detailed analysis of different risk score systems is already planned for the HTA phase.</i>
Curafutura	Der vorliegende Scoping-Bericht ist gut strukturiert, logisch aufgebaut und in allen Teilen gut nachvollziehbar. Die verwendeten Methoden bei der Literatursuche und -auswertung, der klinischen und ökonomischen Analyse und der Synthese entsprechen dem aktuellen internationalen Standard für HTA.	
SGAIM Schweizerische		

Gesellschaft für Allgemeine Innere Medizin		
Recordati AG	<p>Neben ihrer zweifellosen Berechtigung in der Sekundärprävention sind die Statine gemäss der SRSs auch Mittel der Wahl bei der Primärprävention bei Patienten mit erhöhtem Risiko. Ob nun anhand der strittigen Niedrigrisikopatienten ein Full-HTA grundsätzlich in der Primärprävention zielführend ist, darf bezweifelt werden. Es gibt genügend Evidenz darüber, dass sowohl jüngere als auch alte Patienten davon profitieren, jedoch kein Statin erhalten bzw. einnehmen, obwohl sie ein erhöhtes Risiko haben. Die Vermutung liegt nahe, dass diese Anzahl von „Eligibles“ die Niedrigrisikopatienten unter Statin-Therapie bei Weitem übertrifft. Die Ursachen basieren auf Desinformation über Statine, unrealistische Vorstellungen zur Lebensstiländerung, Patientendesinformation- und Edukation durch fake-wissenschaftliche Medien und „alternative“ HCPs, sowie daraus resultierend nicht rationalem Verhalten der Betroffenen (mangelnde Adhärenz/Compliance).</p>	<p><i>We agree with the reviewer that it may be difficult to determine the number of people in the low risk category and therefore we may have to make assumptions about the size of the risk groups in Switzerland for the budget impact analysis. In that case, these assumptions will be subject of sensitivity analyses.</i></p> <p><i>We will explore the impact of adherence in scenario analyses (i.e. full vs. real world adherence).</i></p>
M. Romanens, Verein Ethik und Medizin Schweiz VEMS	<p>Der Bericht genügt nicht wissenschaftlichen Standards. Ein HTA-Bericht sei notwendig, er ist es nicht. Der Bericht schliesst wichtige Studien und Erkenntnisse aus. Es fehlt fast vollständig die CH-Datengrundlage für das formulierte HTA-Konzept. Im HTA-Konzept werden zentrale Fragen offengelassen, ein zu hohes Risiko für Fehlbeurteilung («artificial stupidity»). Pauschalisierende HTA für ganze Bevölkerungsgruppen genügen heutigen HTA-Standards nicht («personalized HTA: https://doi.org/soh.netbib.ch/10.1017/S026646231100002X), weil Personen, welche bei niedrigem Risiko von einer Statin-Intervention Effizienz und Kosteneffizienz erfahren, nicht erfasst werden. Dies ist verfassungswidrig. Die HTA-Methodik ist nicht geeignet, die gestellten Fragen zu beantworten. Falls der Bund dieses Projekt weiterverfolgt, muss sichergestellt werden, dass unabhängige, mit dem künftigen HTA-Bericht nicht beauftragte Personen am Scoping-Bericht arbeiten. Der vorliegende Bericht ist zu überarbeiten.</p>	<p><i>We took note of this comment and acknowledge your concerns.</i></p> <p><i>However, the HTA report is carried out in accordance with the requirements of the BAG/ HTA program.</i></p>
SGED-SSGD Schweiz. Gesellschaft für Endokrinologie und Diabetologie	<p>The report provides a detailed analysis of existing data on the subject and details the next steps to be taken.</p> <p>General comments:</p> <p>Executive summary, p1: First choice treatment also includes lifestyle optimization</p> <p>Medical background, p10: LDL-C is of prime concern in the prevention of CVD, but also the density of LDL-C particles (so called small-dense LDL-C) is characterizing proatherogenic lipoprotein profiles.</p> <p>Alternative technologies, p11: PCSK9-inhibitors are the cholesterol lowering drug. Please add „inhibitors“ after PCSK9. PCSK9 is the enzyme, if it is blocked, more LDL-R are recycled and present at the cell surface.</p>	<p><i>We will adapt these comments in the text. We will also mention density of LDL-C particles in the medical background section of the report.</i></p> <p><i>Concerning the AGLA group: the 4th group explicitly considers patients with a prior CVD event. Therefore, this group is classified as secondary prevention. As we only look at primary prevention this group was not mentioned in the scoping report.</i></p>

	Table 13, p56: The AGLA score consists of 4 risk groups („very high risk“ is missing, maybe because the very high risk group is not in the primary scope of the HTA). Nevertheless, the LDL-C cut off for high risk is „>4.9mmol/L“ (not >5.0).	
	Research Question P	
Interpharma	Vor dem Hintergrund, dass der finale HTA Informationen für eine Entscheidung zur Restriktion der Erstattung von Statinen in der Primärprävention liefern soll, sollte dieser Umstand auch explizit in den Fragestellungen formuliert werden. Hierzu sollten in den Fragestellungen Angaben dazu gemacht werden, für welche Patientenpopulation, abhängig vom Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis, welche Restriktion zu erwarten ist.	<i>The full HTA analysis intends to show for which subgroups statin treatment is not cost-effective. Restriction of reimbursement for statin therapy may be considered for those subgroups. The definition of the risk subgroups will be provided in the HTA report.</i>
Curafutura	Grundsätzlich stimmen wir der Definition der Patientenpopulationen zu. Die Frage stellt sich ob die verschiedenen Kategorien in den unterschiedlichen Studien gefunden werden können und vergleichbar sind. Allerdings wäre auch noch zu klären, ob im hohen Alter Statine überhaupt noch sinnvoll sind	<i>This point shall be further clarified in the HTA.</i>
SGAIM		
Recordati AG	Das individuelle kardiovaskuläre Risiko sollte einheitlich für alle Patienten mit dem selben Risikorechner evaluiert werden. Es wird dabei empfohlen, den Risikorechner der PROCAM/AGLA zu verwenden. Da, wie im HTA Scoping Report diskutiert, das Kosten-Nutzen-Verhältnis einer Statintherapie vom individuellen kardiovaskulären Risiko abhängt, sollten im HTA die unterschiedlichen Risikogruppen (niedrig, moderat, hoch) klar ausgewiesen und der Nutzen einer Statintherapie Risikogruppen-spezifisch untersucht werden. Da Statine eine chronische Therapie sind und das kardiovaskuläre Risiko sich naturgemäss im Verlaufe der Zeit ändert, sollte darauf geachtet werden, dass das individuelle Risiko und damit die Risikogruppe jedes Patienten über die Zeit hinweg regelmäßig gemessen und entsprechend angepasst wird.	<i>The full HTA analysis intends to show for which subgroups statin treatment is not cost-effective. Restriction of reimbursement for statin therapy may be considered for those subgroups. The definition of the risk subgroups will be provided in the HTA report.</i>
M. Romanens	Die Validität von AGLA und SCORE ist nicht thematisiert. HTA-Aussagen über eine Population mit niedrigem Risiko sind nicht zulässig, da die meisten kardiovaskulären Ereignisse im niedrigen Risikobereich auftreten. Zudem sind AGLA und SCORE für die Schweiz nicht validiert, und die Übereinstimmung der Risikokategorien ist gering (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6297904/). 50% der instabilen Koronarsynndrome ereignen sich bei Personen mit niedrigem AGLA-Risiko. Aussagen von HTA-Berichten, wonach bei Personen mit niedrigem Risiko keine Kosteneffizienz für Statine vorliege, sind irreführend und gefährden die Versorgungssicherheit der Bevölkerung. Das «Risiko-Konzept» führt wegen fehlender LDL-Daten zu massiven Fehleinschätzungen (https://www.docfind.ch/VarifoGutachten2019.pdf).	<i>To make sure the results of our study can be used in the Swiss clinical practice, we will do our best to use the PROCAM/AGLA score. However, there is possibly not enough data on PROCAM/AGLA. In that case, we may have to use the more broadly used SCORE.</i> <i>We should use the risk scoring system that encompasses the majority of patients and acknowledge which patients might be missed due to our approach. We cannot develop a risk scoring system that encompasses all relevant parameters within this project.</i>

	ESC 2019 fordert deshalb eine Bildgebung als Korrektor im niedrigen Risikobereich (doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353).	
SGED-SSED	<p>Since adolescents with familial hypercholesterinemia are matching the scope of the HTA, we would propose to adapt the inclusion criteria regarding the age.</p> <p>It has to be recognised that all cv risk estimation tools greatly underestimate the risk of patients with primary hyperlipidemias, most importantly familial hypercholesterolemia, but also other entities, such as familial combined hyperlipidemia or dysbetalipoproteinemia.</p> <p>This is also the case for patients with non-traditional risk factors that are not included in current risk estimation tools, such as chronic inflammatory diseases, markedly elevated Lp(a), etc.</p> <p>The evidence for the very high cv risk of patients with type 2 DM ist striking and not properly mirrored by available risk calculators. Therefore, all these populations need to be assessed separately.</p>	<i>Pre-scoping document based on discussion with FOPH states that patients <18 years old are outside of the scope. FOPH and the project team will look into the labels of statins to inform the decision on whether or not the age criterion should be adapted.</i>
	Intervention	
Interpharma	Der Satz aus Abschnitt 4.3.: „Generally, statins are tolerated well by patients. However, some adverse events associated with the intake of statins may occur, e.g. liver dysfunction and myopathy.“, gehört an dieser Stelle gelöscht. Unter PICO Kriterien wird sollte lediglich die Intervention definiert werden, nicht aber eine Aussage zu Wirkung oder Nebenwirkungen getroffen werden. Damit würden die Ergebnisse eines möglichen HTA vorweggenommen. Insbesondere, da hier auf die „negativen“ Nebenwirkungen begrenzt wird, wo bekannt ist, dass es bei Statinen gewisse Nebenwirkungen gibt, deren Effekt gerade gewünscht sind (Pleiotrope Effekte).	<i>We agree with this comment and removed this sentence from the scoping report.</i>
Curafutura	keine	
SGAIM		
Recordati AG	Aufgrund der Tatsache, dass ein HTA jegliche Statine betrifft, welche auf der Spezialitätenliste stehen, wird dringend empfohlen, im Falle eines HTA auch sämtliche Statine zu berücksichtigen und einzuschließen, welche auf der Spezialitätenliste sind. Dies schließt ausdrücklich auch Statine mit ein, welche nicht Teil der Studien sind, welche im vorliegenden HTA Scoping Report diskutiert werden. Dies wird damit begründet, dass beim medizinischen Nutzen von Statinen von einem Klasseneffekt ausgegangen wird: eine Senkung des LDL-Cholesterins hat den gleichen positiven Nutzen auf die kardiovaskuläre Gesundheit, unabhängig davon, mit welchem Statin diese Senkung erreicht wurde.	<i>We discussed with FOPH that we will include all statins and we will not report results on individual statins. Thus, we pool all statins as a group.</i>
M. Romanens	Atorvastatin ist effizienter als Pravastatin. Atorvastatin Pfizer 80 mg Tbl. halbiert = 36 Rp. /d oder 131 Fr. /Jahr, LDL sinkt 50%, z.B. von 4.0 auf 2.0 mmol/l mit ca. 50% relativer Risikoreduktion. Bei Risiko 8% in 10 Jahren, folglich 4% absolute Risikoreduktion und NNT 100/4=25 zu Statinkosten von 1310 Fr. x 25 Personen = 32850 Fr. und Versorgungskosten von ca.	<i>We discussed with FOPH that we will include all statins and we will not report results on individual statins. Thus, we pool all statins as a group.</i>

	140 Fr. /Jahr = 35'000 Fr oder 67'850 Fr. Die medizinischen Kosten betragen rund 100'000 Fr. pro Fall (10 Mia Fr. pro Jahr in CH). Stirbt die behandelte Person mit 55, verliert sie 25 Jahre Lebenszeit zu 200'000 pro Jahr (Schlander), Verlust 5 Mio. Fr. Beträgt ihr Arterienalter 70 Jahre (Sens 65%, Spez. 87%, VARIFO-Daten), steigt das Risiko von 8% auf 31% = NNT von 7, Behandlungskosten 18'998 (Beispiel personalisierte HTA: https://www.docfind.ch/AspirinStatinCompass.xls) . Der «return on investment» ist unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen hoch.	
SGED-SSED	keine	
	Comparator	
Interpharma	Statine sind in der Schweiz entsprechend den Angaben der Arzneimittelinformation (Swissmedic) für Patienten zusätzlich zur Diät indiziert, wenn diese, ggf. auch wenn andere nicht-pharmakologische Massnahmen keine ausreichende Wirkung erbringen. Insofern können Diät oder körperliche Aktivität nicht als Komparatoren für Statine herangezogen werden, wenn für die Indikation derselben eine Diät/körperliche Aktivität Vorbedingung ist. Placebo als Komparator erscheint zur Abbildung des Versorgungsstandards nicht sinnvoll. Die Ableitung von Komparatoren sollte auf Basis einer systematischen Leitlinienrecherche erfolgen. Der Ausschluss von PCSK9 oder Ezetimibe als Vergleichstherapie (S. 11) muss, am besten unter Berücksichtigung aktueller Leitlinien, begründet werden.	<i>According to this comment, diet and physical activity are part of the intervention arm as well as the comparator arm. If this is true and if feasible, we should use efficacy data from studies with “placebo/standard of care + diet and physical activity” as comparator.</i> <i>PCSK9 and ezetimibe are deemed beyond the scope of the current project.</i>
Curafutura	Es wird hier nicht ganz klar, ob und wie Veränderungen des Lebensstils dokumentiert und zwischen verschiedenen Studien vergleichbar sind.	<i>The details with regard to the comparator will be fully extracted in the next phase of the project. Then it will be possible to assess the heterogeneity of the studies (including the differences in comparators) and possible effects on the study results.</i>
SGAIM		
Recordati AG	Als Komparator eignet sich sowohl eine Placebo-Therapie, keine Therapie oder eine Anpassung des Lebensstils (Rauchreduktion od. -Stopp, Änderung der Ernährung, Erhöhung der körperlichen Aktivität).	<i>We adapted this in the text.</i>
M. Romanens	Der Komparator ist für CH nicht ausreichend erforscht. Es bleibt unklar, wie die Komparator-Effekte im Modell berücksichtigt werden. Auch Disutility ist ein Komparator, der beliebig variieren kann (Manipulationsrisiko). Auch für QALY als Komparator existieren keine Studien in CH (https://www.docfind.ch/VarifoNewsletterToxischeGesundheitsoekonomie.pdf) und werden international kontrovers diskutiert (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25230587). Die Autoren müssen die Vor- und Nachteile ihrer Methodik wissenschaftlich diskutieren. Dass der Bericht anonym bleibt und damit die weltanschaulichen Hintergründe des HTA-Vorschlags im Dunkeln lässt, ist nicht akzeptabel. Zum Komparator gehören auch Dauer der Prävention, vermeidbare indirekte (soziale) Kosten (Grover 2003) und eingesetzte Kosten für den Wert eines	<i>The effectiveness of statins in the full HTA will be based on studies performed in Western countries and there is no reason to believe there are large differences in outcomes in Switzerland. Therefore, we do not believe this is a large limitation of our proposed study.</i> <i>The details with regard to the comparator will be fully extracted in the next phase of the project. Then it will be possible to assess the heterogeneity of the studies (including the differences in comparators) and possible effects on the study results.</i>

	statistischen Lebensjahrs. Werden solche Faktoren nicht berücksichtigt, kann eine Prävention mit Kosteneffizienz zu Prävention ohne Kosteneffizienz mutieren.	
SGED-SSED	keine	
	Outcomes	
Interpharma	Die aktuell als „Outcome“ definierten Punkte ermöglichen keine ausgewogene Bewertung. Unter 6. werden nicht alle Nebenwirkungen aufgelistet. Die möglichen gewünschten Nebenwirkungen, die ebenfalls einen Einfluss auf die Kosteneffektivität haben, werden nicht erwähnt. Auch sollte sichergestellt werden, dass die Compliance nicht singulär auf die Statine betrachtet werden darf. Es wurde bereits in früheren HTA Berichten dargelegt, dass die fehlende Einhaltung einer Diät bzw. Anpassung des Lebensstils ebenfalls die Kosteneffektivität beeinflusst. Darüber hinaus wird in Tabelle 1 - PICO-Kriterien als Outcomes „CV mortality“ und „fatal CV event“ aufgelistet. In der Operationalisierung der Endpunkte sollte eine klare Unterscheidung möglich sein	<p><i>Fair point. However, we cannot look into adherence to diet or lifestyle adjustment in the current project, as our main focus is statins only. We can, however, include this point in the limitation section of the HTA.</i></p> <p><i>CV mortality is mortality more broadly related to cardiovascular diseases (these diseases are defined in the included studies). A fatal CV event is related to a specific event, such as stroke. These specific events are outlined in bullets in Table 7.</i></p>
Curafutura	Der Outcome wird sehr differenziert erfasst. Die Aufteilung des Outcomes in „clinical“ und „health economic“ macht Sinn.	
SGAIM		
Recordati AG	Um das Kosten-Nutzen-Verhältnis von Statinen in der Primärprävention zu ermitteln, muss berücksichtigt werden, dass die Statinpreise aufgrund der regelmässigen Preisüberwachung durch das BAG künftig immer niedriger werden bei gleichbleibendem Nutzen und bei gleichbleibenden Kosten einer Therapie im Fall eines kardiovaskulären Ereignisses. Auch handelt es sich beim medizinischen Nutzen von Statinen um einen Nutzen auf Lebenszeit, sprich, ein konkreter Vorteil, wie z.B. die Vermeidung eines kardiovaskulären Ereignisses, kann sich erst nach vielen Jahren zeigen. Insofern führt die Ableitung eines konkreten Nutzens anhand einer zeitlich begrenzten Studie immer zu einer Verzerrung zu Ungunsten der Statine. Ferner ist das Argument der mangelnden Compliance/Adherence im Real-World-Setting aus ethischen Gründen nicht zulässig, um das Kosten-Nutzen-Verhältnis einer Statintherapie zu evaluieren. U.a. weil Compliance/Adherence weniger eine Frage der Therapie, als eine Frage der Aufklärung ist.	<p><i>Scenario analysis with different assumptions on the changes in statin prices in the future can be performed.</i></p> <p><i>We agree with this sentiment. However, as risk scores are typically defined as 10-year risk, we need to investigate if we can model risk progression over time to be able to model a lifetime horizon.</i></p>
M. Romanens	Nebenwirkungen werden als Outcome gestattet, positive Effekte hingegen nicht, z.B. 17% Demenzreduktion (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31574510) und 61% Demenzreduktion in der obersten Tertile für akkumulierte Statindosis (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24766342). Protektive Effekte der Statine zur Nieren- (https://www.nature.com/articles/s41598-019-53064-x) und Leberfunktion (https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(18)32275-X/pdf) werden verschwiegen. Zu Produktivitätsverlust,	<p><i>Fair point. We will look into the scientific evidence concerning positive (non CV related) effects of statins. If there is a strong body of evidence as suggested by the stakeholders, we will incorporate these effects into the HTA model.</i></p> <p><i>All indirect costs (positive/negative) are not included due to adopting a healthcare perspective (which is the standard in Switzerland and preferred by FOPH).</i></p>

	durch Statine vermiedene Kosten oder QALY gibt es keine seriösen CH-Daten. Es fehlen Kostengrößen wie vermiedene indirekte Kosten (https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/215059) oder die Bezifferung eines «statischen Lebensjahrs» (VSLY, value of a statistical life year). Die Outcome-Tabelle ist eine Wunschliste mit zahlreichen Elementen ohne verfügbare Datengrundlage.	<i>The use of QALY's is preferred by FOPH. Threshold is not mandatory for the outcomes of HTA to be considered useful; merely a tool utilized by some countries for decision-making.</i>
SGED-SSED	keine	
	Literature search	
Interpharma	<p>ie gewählten Zeitrahmen sind zwar erwähnt aber nicht erläutert, dies braucht es zur Klärung der Stichhaltigkeit. Die Recherche nach HTA-Berichten muss detaillierter beschrieben werden; ebenso können Aussagen wie "no missed studies/articles were identified" nicht bewertet werden, da die betroffenen Studien nirgends gelistet werden.</p> <p>Zur Qualitätsbewertung von nicht-vergleichenden Studien liegt die folgende Checkliste vor: Moga C et al. Development of a Quality Appraisal Tool for Case Series Studies Using a Modified Delphi Technique. Edmonton AB: Institute of Health Economics; 2012. Die methodische Beschreibung auf S. 18 lässt vermuten, dass das GRADE-Instrument zur Qualitätsbewertung von RCT herangezogen werden soll. Für den Fall, dass die Qualitätsbewertung der Studien aus den beiden systematischen Reviews übernommen werden, soll an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, dass alle eingeschlossenen RCT neu und einheitlich qualitätsbewertet werden müssten.</p>	<p><i>In the scoping report it is stated that this project aims to close the gap since the publication of the HTA report 'Statine zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen' by the Swiss Medical Board from 2013. The search was built on the search conducted by the Swiss Medical Board; i.e. starting the search in 2013.</i></p> <p><i>The checklist by Moga C et al. can be used for case series using a modified Delphi technique. However, as we do not include these type of studies (see Chapter 5.1/Table 2: In the third research step comparative non-randomised studies (e.g. non-randomised controlled trials, cohort studies, case-control studies) are included but non-comparative studies are explicitly excluded), this checklist is not relevant for the current project.</i></p> <p><i>Since a large amount of studies is published on statin therapy, we implemented a stepwise approach for the SR starting with a search for recently conducted SRs. We will not conduct a new SR from scratch for the clinical review, but build on and synthesize the work of the two included high quality reviews of Yebayo (2019) and Taylor (2013), which both cover all predefined outcomes of interest. Also for the quality assessment of individual RCTs we suggest to build on the applied assessments in these reviews, the Cochrane criteria.</i></p>
Curafutura	Suchstrategie und Auswahlkriterien sind klar und gut nachvollziehbar. Kritisiert werden kann, dass durch die starke Dominanz der Pharmaindustrie bei der Erstellung der Leitlinien und die grossen Interessen der Lebensmittelindustrie in hang mit Cholesterin ein Bias in der Literatursuche entstehen kann. Auf diesen Umstand muss eingegangen werden, d.h. eine Auseinandersetzung mit kritischer Literatur ist absolut notwendig (die zitierten kritischen Literaturquellen Rabeus, und deLorgeril finden sich im Literaturverzeichnis leider nicht mehr).	<i>Dominance of pharmaceutical industry is mentioned in social/ ethical/ organisational aspects section. Also, for all drugs/ health technologies there is bound to be influence from the pharmaceutical industry.</i>
SGAIM		
Recordati AG	Den gewählten Datenbanken, dem 2stufigen Screening-Verfahren mit Titel/Abstrakt resp. Volltext-Analyse sowie der Auswahl von nur peer-reviewed Publikationen stimmen wir zu. Im Weiteren wurde eine 3stufige Literaturrecherche betrieben: SR, RCT & non-RCT. Um die Literaturrecherche zu vervollständigen wäre eine separate Recherche zu	<i>The inclusion and exclusion criteria are discussed in detail. The applied exclusion criteria and selection process is transparently reported. It is possible to review the excluded studies and reason for exclusion.</i>

	Metaanalysen und post-hoc weiterhin möglich gewesen. Aus der ganzen betriebenen Recherche wurden am Ende nur 4 Publikationen berücksichtigt. Eine kritische Hinterfragung des Inklusion/Exklusion Kriterien- Rahmens um diese geringe Ausbeute aus einer doch relativ großer Anzahl vorhandener Publikationen zu rechtfertigen, wäre wünschenswert gewesen.	
M. Romanens	CTT-Studie mit Individualdaten im HTA Bericht verwendet: https://www.brusselstimes.com/wp-content/uploads/2019/01/kce.fgov._be_sites_default_files_atoms_files_KC_E_306_Statins_primary_prevention_Report.pdf . Die Gewichtung der Studienauswahl erfolgt zu Ungunsten der Statine (=unredlich). Unverständlich ist das Fehlen von Kommentaren zum Statinbericht des Swiss Medical Boards (SMB). Wir haben diesen Bericht überprüft (https://cardiovascmed.ch/article/doi/cvm.2017.00475) und dabei die Annahmen des SMB verwendet. Im Scoping Bericht heisst es nun, die Kostendaten von Statinen und das Verhältnis von tödlichen zu nicht-tödlichen Ereignissen (4.5:1) sei nicht erklärt, obwohl dies in unserem Paper referenziert ist. Dies ist unlauter. Grundlegende Täuschungspotentiale durch Aggregationen in HTA-Berichten (Robinson's-Paradox) werden erst gar nicht erwähnt (http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2018.4041).	<i>The reference of costs used in Romanens study was not clearly reported in the paper, but we found out that it was based on the source used in the SMB report: Pletscher et al. (2013). We will make sure to reference this in the text. Furthermore, we do not report treatment costs in the scoping report. We only investigated what costs were included in the identified studies. These costs will be presented in the HTA report, if relevant.</i>
SGED-SSED	LDL-C per se is the single most important modifiable cv risk factor and LDL-lowering results in cv risk reduction regardless how this is achieved. Genetic or mendelian randomisation to lower LDL-C is an important and relatively novel tool to assess the effects of long-term/lifelong LDL-C lowering. Such studies should be included in the assessment.	<i>It was agreed with FOPH that investigating the relationship between reduction of cholesterol levels in the blood and CV mortality is outside the scope of the current project.</i>
	Missing studies	
Interpharma		
Curafutura	Keine, jedoch ist bewusst nach kritischer Literatur zu suchen.	
SGAIM		
Recordati AG	Aufgrund des sehr eng ausgelegten Inklusion/Exklusion Kriterien-Rahmens ließen sich keine weiteren Publikationen einschließen. Mit einer kritischen Auseinandersetzung und eventuellen Ausweitung dessen, wäre evtl. eine weitere Einschließung von Publikationen möglich gewesen (inkl. Ausweitung auf Meta- und post-hoc Analysen) ohne die Aussagekraft der HTA zu verwässern.	
M. Romanens	1. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Lancet. 2010;376(9753):1670-1681 2. F. Mach et al., "2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk," Eur. Heart J., Aug. 2019; doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353 3. S. Wieser et al., "Die Kosten der nicht übertragbaren Krankheiten in der Schweiz," 2014. https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/npp/forschungsberichte	<i>We were familiar with all the references except reference 3 and 6 and either used them in our scoping report or saved them for later use because they might be relevant when we are performing the full HTA. The link to reference 3 does not work. But we found a paper of Wieser et al. published in 2018 on the decomposition of Swiss costs for major</i>

	<p>/forschungsbereichte-ncd/kosten-ncd-in-der-schweiz.pdf.download.pdf/Schlussbericht%20COI%20NCDs%20in%20CH%202014%2007%2021.pdf 4. Statinbericht des Swiss Medical Boards. https://www.swissmedicalboard.ch/fileadmin/public/news/2013/bericht_sm_b_statine_primaerpraevention_lang_2013.pdf 5. M. Romanens, T. Szucs, I. Sudano, and A. Adams, Prev. Med. Reports, vol. 13, pp. 113–117, 2019. 6. M. Romanens, I. Sudano, A. Adams, and W. Warmuth Swiss Med. Wkly., vol. 149, no. 2930, Jul. 2019.</p>	<p>diseases (see attachment). We will look into whether we can use the costs mentioned here for cardiovascular disease in the full HTA phase.</p> <p>Reference 6 is about using cardiac ultrasound to adjust the level of risk in intermediate-risk subjects. As mentioned more generally in this document, we will look into whether we can consider this in our HTA, but this is likely to be unfeasible and we probably will need to use one of the standard risk scoring systems (i.e. PROCAM/AGLA or SCORE).</p>
SGED-SSED	<p>The results of recent mendelian randomisation studies have substantiated the role of LDL-C as a cv risk factor. These studies provide evidence for the effect of lifelong changes in LDL-C. At least those investigating the effects of LDL-C lowering HMGCR variants need to be included.</p>	<p>It was agreed with FOPH that investigating the relationship between reduction of cholesterol levels in the blood and CV mortality is outside the scope of the current project.</p>
	Analyse	
Interpharma	<p>Der unter Abschnitt 10 dargestellte Ausblick gibt keine umfassende und transparente Darstellung der geplanten Methodik. Insbesondere fehlt eine Auflistung welche Daten extrahiert werden, das Vorgehen zur Qualitätsbewertung und die Planung einer Metaanalyse. Zur ökonomischen Bewertung soll entsprechend der Beschreibung auf S. 55 ein „disutility“ bei Medikamenteneinnahme abgeschlagen werden. Diese Annahme muss mit einer Quelle belegt werden, eine theoretische Annahme ist unzureichend. Sollte ein entsprechender Abschlag berücksichtigt werden, dann muss ebenfalls detailliert darauf eingegangen werden, wie sich dieser Abschlag bei Einnahme von >1 Arzneimittel verhält. Ab einer bestimmten Altersgrenze und Vorliegen von Komorbiditäten ist damit zu rechnen, dass täglich mehr als eine Tablette eingenommen wird. Ein Abschlag für die Einnahme von Statinen ist dann nicht mehr sinnvoll.</p>	<p>These data were reported in a separate document. We will include this in the outlook of the scoping report.</p> <p>We will further explore the disutility of taking a pill in the full HTA. If there is a lack of evidence on this disutility, we will only include it in a scenario analysis.</p>
Curafutura		
SGAIM		
Recordati AG	<p>Wir stimmen der vorgenommenen Synthese des Scoping Berichtes grundsätzlich zu, diese erfasst die für die Analyse des Scoping Reports notwendigen und sinnvollen Dimensionen (efficacy/effectiveness/safety, costs/budget impact/cost-effectiveness, legal/social/ethical issues). Die dafür ausgewählte Datenlage erachten wir als vollständig und die Resultate stützen erwartungsgemäß die Effektivität und damit Wichtigkeit der Primärprävention für Patientengruppen mit moderatem und hohem CVD-Risiko. Die Resultate bezüglich Kosteneffizienz der Primärprävention, die identifizierten Einflussfaktoren ergeben Sinn. Wichtig ist, dass die Datenbasis mit nur einer in der Schweiz durchgeführten Studie dünn und aufgrund der historisch über die Zeit kontinuierlich reduzierten medikamentösen Therapiekosten nur bedingt aussagekräftig ist. Der Report hält außerdem richtigerweise fest, dass im</p>	<p>Wir nehmen dies zur Kenntnis.</p>

	kompletten HTA die Verwendung eines einheitlichen, für die Schweiz relevanten nationalen Risiko-Scores entscheidend ist.	
M. Romanens	Dies ist ein anonymer Scoping-Bericht mit dem Ziel, vom Bund den Auftrag für einen HTA-Bericht zu ergattern. Obwohl Cochrane schon 2013 schrieb: «...that primary prevention with statins is likely to be cost-effective...»), wird behauptet, dass die Evidenz gemäss Cochrane-Bericht limitiert sei. Dies ist unlauter und falsch (ESC 2019). Die Behandlungskosten in Romanens-Studie mit praxisbasierten Analysen seien nicht präsentiert, obwohl referenziert! Dies ist unlauter. Vorhandene Evidenz, z.B. NICE Kosteneffizienz-Analyse zu Atorvastatin 10 mg (2014) wird verschwiegen. Es werden neue Richtlinien (ESC 2019) durch einen Limitierungs-Trick (per Ende Juli 2019) unterschlagen. Es wird der Eindruck erweckt, dass Abklärungsbedarf bestehe, obwohl dies nicht der Fall ist, mit ethischen Implikationen (Erzeugung von Misstrauen gegen kosteneffiziente Medikamente), was direkt die Versorgungssicherheit tangiert. Der Bericht muss komplett und durch unabhängige Fachleute überarbeitet werden.	<i>The Cochrane review indeed states that primary prevention is likely to be cost-effective in the abstract. But in the discussion they mention: "There was limited evidence to suggest that the use of statins for primary prevention may be cost-effective." That is why we used this reference.</i> <i>Our search did not incorporate cost-effectiveness analyses of 'specific statins vs. statin therapy as a whole' but only of 'statins vs. placebo, no treatment or lifestyle interventions'</i>
SGED-SSED	keine	
	Feasibility	
Interpharma	Da kein RCT identifiziert werden konnte, der nicht bereits in einem systematischen Review eingeschlossen war, stellt sich die Frage welcher Informationsgewinn aus dem HTA im Vergleich zu den systematischen Reviews zur Beantwortung der Fragestellungen zu Effektivität, Effizienz und Sicherheit zu erwarten ist. Die Herangehensweise zur Beantwortung von rechtlichen, sozialen, ethischen und organisatorischen Aspekten erscheint bei alleiniger Berücksichtigung von in der Literatur genannten Themen als unzureichend. Das Methodenhandbuch für HTA des Ludwig Helmholtz Institutes, (www.lbg.ac.at) gibt eine ausführliche Beschreibung möglicher methodischer Ansätze – jenseits reiner Literaturarbeit - um sich dem Thema anzunähern (S. 241 ff. ebenda). Das methodische Vorgehen, wie derzeit im Scoping-Report beschrieben, lässt keinen Informationszugewinn aus dem geplanten HTA erwarten.	<i>We agree with the reviewer that no new RCT data are retrieved with our update search. The results of the 2 selected SRs will be reported to provide a full overview of the available data for the outcomes of interest for the HTA. Furthermore, the outcomes of the search for non-RCTs will be outlined in the HTA.</i> <i>Other methods of data collection were discussed with FOPH, and we decided that the HTA will be mainly focused on literature work.</i>
Curafutura	Angesichts der Relevanz für die Krankenversicherer und der grossen Interessen von Pharmaindustrie und teilweise auch der Health Professionals an dieser Form der Prävention ist ein Full-HTA anzustreben.	
SGAIM		
Recordati AG	Grundsätzlich besteht Einigkeit darüber, dass der Teil des HTAs, welcher sich mit Beurteilungsverfahren befasst, nur im nationalen und lokalen Kontext durchgeführt werden sollte. Dennoch kann es in anderen Teilen des HTA-Prozesses, insbesondere bei der Technologiebewertung, zu Effizienzsteigerungen kommen. Eine stärkere internationale	Wir nehmen dies zur Kenntnis. Die Schweiz verfügt über ein HTA Programm und arbeitet in Workinggroups mit EUnetHTA zusammen.

	Zusammenarbeit (z.B mit EUnetHTA) bei der Synthese von Evidenz würde zu Einsparungen führen, Doppelarbeit reduzieren und auch wichtige methodische Fragen der Übertragbarkeit aufwerfen. Länder wie die Schweiz, die keine umfangreichen HTA-Programme haben, sollten von einer solchen Zusammenarbeit profitieren. In diesem Fall jedoch, sollten dennoch die Ressourcen unserer Meinung mit folgender Begründung besser in eine patientengerechte Information und Edukation investiert werden (Opportunitätskosten).	
M. Romanens	Es fehlen CH-Daten zu direkten und indirekten (sozialen) Kosten. Ist das Leben nun 8500 Fr Wert (SMB) oder 200'000 Fr. pro verlorenes Lebensjahr (Schlander)? Das HTA Modell gestattet, «Annahmen» zu treffen, welche zu «artificial stupidity» führen. Dass der Budget-Impact nur über 5 Jahre gerechnet werden soll, ist wegen Kosteneffizienz über die Zeit («multiplikative QALY») ein handwerklicher Fehler. Das HTA-Konzept lässt wichtige Grundlagen für die Risikobeurteilung auf der Mikroebene ausser Acht («personalized HTA, wrong prior probability»). Eine Person mit niedrigem AGLA- oder SCORE-Risiko hat häufig kein niedriges Risiko. HTA-Modelle inkl. Markov-Chains basieren auf Vorannahmen von AGLA und SCORE. Es braucht eine komplett neue HTA-Wissenschaft («personalized HTA»), um der Komplexität der heutigen klinischen Prävention gerecht zu werden. Der angedachte HTA-Bericht ist gegenüber dem Wissen der Medizin primitiv, reduktionistisch und anfällig für kostentreibende Fehlbeurteilungen.	<p><i>The time frame of the budget impact analysis is often related to the time frame associated with the current health budget. As healthcare budgets are ever changing, a lifetime time horizon in a BIA is rarely used. Budget impact is entirely separate from the cost-effectiveness analysis (which will preferably incorporate a lifetime time horizon).</i></p> <p><i>We will have to assume that patients with a low risk score truly have a low risk of CVD on average.</i></p> <p><i>It is true that some patients with a low risk are actually at high risk. However, it is not feasible during this project to develop a new scoring system that is better than the ones that are currently available.</i></p> <p><i>A more 'personalized HTA approach' would require patient-level data.</i></p>
SGED-SSED	keine	
	Other comments	
Interpharma	Warum wurden zur Identifikation von RCT keine validierten Suchfilter (z.B. Wong-Filter für Embase) verwendet?	<i>Multiple filters are available for searching RCTs, such as the Wong filter, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) search filters, and Cochrane Collaboration filters. Based on our experience with prior systematic reviews, we combined these filters to a customised filter, avoiding the inclusion of non-randomised studies.</i>
Interpharma	Was bedeutet der Begriff „supplementary concept in Tabelle I des Anhangs?	<i>The field tag supplementary concept can be used in PubMed for chemical, protocol, disease or organism terms.</i>
Interpharma	In den Ausführungen wird weiter angegeben, dass Webseiten von HTA-Agenturen nach relevanter Literatur durchsucht wurden und es wurden ganz generell die gewählten Zeitfenster genannt (Efficacy etc. 2012-2019; Cost-effectiveness 2009-2019). Eine detaillierte Darstellung inkl. Es wäre wichtig, eine Begründung des Vorgehens bei der Recherche im Methodenteil, eine Begründung, warum die genannten Zeitfenster gewählt wurden und die Darstellung der Rechercheergebnisse im Ergebnisteil zu nennen, um deren Stichhaltigkeit nachvollziehen zu können. Das BAG erwähnt zwar, dass im Zusammenhang mit der NICE Guideline und den drei systemischen Reviews der CADTH-Webseite	<i>These comments have been clarified in the scoping report</i>

	<p>keine fehlenden Studien identifiziert wurden („no missed studies were identified“). Stichproben zeigen aber, dass gewisse Studien im Scoping nicht be-rücksichtigt worden sind. Es wäre wünschenswert, eine vergleichende Darstellung der eingeschlossenen Studien inkl. Schlussfolgerungen warum gewisse Studien nicht be-rücksichtigt wurden, zu erhalten.</p>	
--	---	--