



(21393) SIMIMED GINKGO, SimiMed AG

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 01. Oktober 2022

1 Zulassung Swissmedic

SIMIMED GINKGO wurde von Swissmedic per 18. März 2022 mit folgender Indikation zugelassen:

*„Zur symptomatischen Behandlung von Einbussen in der mentalen Leistungsfähigkeit (z.B. Störungen des Konzentrationsvermögens und des Frischgedächtnisses) nach Ausschuss spezifischer und spezifisch zu behandelnder psychiatrischer oder hirnorganischer Störungen.
Als Adjuvans bei ausgeschöpftem Gehtraining bei Claudicatio intermittens.
Zur unterstützenden Behandlung bei Vertigo und Tinnitus.“*

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkstoff

Gemäss den Zulassungsunterlagen erfüllt der in SIMIMED GINKGO enthaltene Ginkgo-Trockenextrakt die Anforderungen der Monographie der Europäischen Pharmakopoe „*Ginkgo Dry Extract, Refined and quantified (1827)*“.

In der Fachinformation ist der in SIMIMED GINKGO enthaltene Ginkgo-Trockenextrakt wie folgt deklariert: „*Quantifizierter, raffinierter Ginkgotrockenextrakt (Ginkgo biloba L., folium), DEV 35–67:1, Auszugsmittel Aceton 65 % (V/V) entsprechend 22.0 - 27.0 % Flavonoide, berechnet als Flavonglycoside sowie 2.6 – 3.2 % Bilobalid und 2.8 – 3.4 % Ginkgolide A, B und C.*“

Wirkstoff pro Filmtablette

1 Filmtablette SIMIMED GINKGO 120 mg enthält 120 mg quantifizierten, raffinierten Ginkgotrockenextrakt, entsprechend 26.4–32.4 mg Flavonoide, berechnet als Flavonglycoside sowie 3.12-3.84 mg Bilobalid und 3.36-4.08 mg Ginkgolide A, B und C.

1 Filmtablette SIMIMED GINKGO 240 mg enthält 240 mg quantifizierten, raffinierten Ginkgotrockenextrakt, entsprechend 52.8–64.8 mg Flavonoide, berechnet als Flavonglycoside sowie 6.24-7.68 mg Bilobalid und 6.72-8.16 mg Ginkgolide A, B und C.

Monographie der Europäischen Union zu *Ginkgo biloba L., folium*

Gemäss der Europäischen Monographie wird der Trockenextrakt aus *Ginkgo Biloba L., Folium* (dry extract (DER 35-67:1), extraction solvent: acetone 60% m/m³) im Rahmen von „well-established use“ in der folgenden Indikation angewendet:

„Improvement of (age-associated) cognitive impairment and of quality of life in mild dementia.“

Andere Anwendungen des Trockenextraktes werden nicht erwähnt.

Beurteilung durch Swissmedic

Swissmedic hat SIMIMED GINKGO als pflanzliches Arzneimittel mit bekanntem Wirkstoff zugelassen und einer Indikation, die den Indikationen der bereits in der SL aufgeführten Ginkgo-Arzneimittel entspricht, da der in SIMIMED GINKGO enthaltene Extrakt als mit den in bereits etablierten Schweizer Ginkgo-Präparaten enthaltenen Extrakte vergleichbar beurteilt wurde. Die klinische Pharmakologie, die Wirksamkeit und die Sicherheit von SIMIMED GINKGO beruhen somit auf der Übertragbarkeit der bereits bekannten klinischen Evidenz.

In der Fachinformation wird erwähnt, dass es in kontrollierten klinischen Studien Hinweise gab auf eine unterstützende Wirkung von Ginkgoextrakten bei nachlassender geistiger Leistungsfähigkeit, peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen, Schwindel, Tinnitus und Sehstörungen.

Studienlage

Studien, die mit dem in SIMIMED GINKGO enthaltenen Extrakt durchgeführt wurden, liegen nicht vor. Die Datenlage zur Wirksamkeit von Ginkgotrockenextrakt beruht hauptsächlich auf Studien, die mit dem in (17658) TEBOKAN enthaltenen Extrakt EGb 761® durchgeführt wurden. Exemplarisch sind im folgenden vier Studien zusammengefasst. In der Studie 2 wurde mit 240 mg Extrakt pro Tag behandelt und somit mit der für SIMIMED GINKGO zugelassenen Tagesdosis.

Studie 1 - Le Bars PL et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. North American EGb Study Group. JAMA. 1997 Oct 22-29;278(16):1327-32.

In dieser multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie wurden 327 Patienten mit unkomplizierter Alzheimer-Erkrankung oder Multi-Infarkt-Demenz randomisiert. Diese Patienten erreichten im Mini-Mental-Status-Test (MMST) einen Wert von zwischen 9 und 26 Punkten. Nach 12, 26 und 52 Wochen Behandlung mit 120 mg standardisiertem EGb 761 Extrakt täglich (3mal täglich 40 mg) oder Placebo wurde die kognitive Leistung und der Zustand der Patienten anhand der kognitiven Subskala der Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-Cog), des Geriatric Evaluation by Relative's Rating Instrument (GERRI) und der Clinical Global Impression of Change Skala beurteilt.

Die Intention-to-treat Analyse ergab zum Zeitpunkt 52 Wochen für den Verum-Studienarm einen um 1.4 Punkte besseren ADAS-Cog Wert ($p=0.04$) und einen um 0.14 Punkte besseren GERRI-Wert ($p=0.004$) als für den Placebo-Studienarm. Auf der CGIC-Skala konnte kein Unterschied festgestellt werden. Im EGb 761-Studienarm betrug die durchschnittliche Teilnahmedauer 38.6 Wochen (95% KI 35.7 – 41.5 Wochen) und im Placebo-Studienarm 34.6 Wochen (95% KI 31.7 - 37.4 Wochen).

Studie 2 - Kanowski S et al. Proof of efficacy of the ginkgo biloba special extract EGb 761 in outpatients suffering from mild to moderate primary degenerative dementia of the Alzheimer type or multi-infarct dementia. Pharmacopsychiatry. 1996 Mar;29(2):47-56.

In dieser randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten und multizentrischen Studie wurde die Wirksamkeit und die Verträglichkeit des Ginkgo Biloba Extraktes EGb 761 bei präsenilen und senilen Patienten mit einer degenerativen Demenz vom Alzheimer Typ oder mit einer Multi-Infarkt-Demenz untersucht. 205 Patienten (intention to treat, ITT) wurden randomisiert und erhielten während 24 Wochen entweder täglich oral 240 mg Ginkgo Biloba Extrakt EGb 761 oder Placebo. Eine multidimensionale Evaluation wurde empfohlen. Entsprechend wurden drei Parameter beurteilt: der psychopathologische Zustand der Patienten auf der Skala des klinischen globalen Eindrucks (CGI-Skala, Item 2), Aufmerksamkeit und Gedächtnisleistung gemäss dem Syndrom-Kurztest (SKT) und der Wert auf der Nürnberger Alters-Beobachtungsskala (NAB) für die Beurteilung des Verhaltens und der Aktivitäten im Alltag. Ansprechen wurde definiert als ein Ansprechen bezüglich mindestens zwei der drei Parameter. Der Unterschied des Ansprechens zwischen den Gruppen zeigte bei der Analyse der Daten von 156 Patienten, die die Behandlung gemäss Studienprotokoll beendeten, mit $p<0.005$ im Fisher Exact Test einen statistisch signifikanten Vorteil vom Extrakt EGb 761 gegenüber Placebo. Die Analyse der ITT-Population ergab ein ähnliches Ergebnis. Die Verträglichkeit des Extraktes wurde als gut beurteilt.

Studie 3 - Peters H et al. Demonstration of the efficacy of ginkgo biloba special extract EGb 761 on intermittent claudication--a placebo-controlled, double-blind multicenter trial. Vasa. 1998 May;27(2):106-10.

Diese multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie wurde durchgeführt, um bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) den Einfluss einer Behandlung mit Ginkgo Biloba L. EGb 761 Extrakt auf die schmerzfreie Gehstrecke zu untersuchen. 111 Patienten im Alter über 18 Jahren mit angiographisch bestätigtem pAVK im Stadium II b nach Fontaine und dabei mit einer seit mehr als sechs Monaten bestehender Claudicatio intermittens, einer schmerzfreien Gehstrecke auf dem Laufband <150 m und einer Abweichung der Gehstrecke von <30 % während den 2 Wochen von Beginn der Placebo-Run-in-Phase bis zum doppelblinden Behandlungsbeginn wurden in die Studie eingeschlossen. 109 Patienten wurden randomisiert. Sie erhielten dreimal täglich 40 mg EGb 761 Extrakt oder Placebo. Zu Beginn der Behandlung war die durchschnittliche schmerzfreie Gehstrecke in den beiden Gruppen ähnlich mit 108.5 m in der EGb 761-Gruppe und 105.2 m in der Placebo-Gruppe. Nach 8, 16 und 24 Wochen war die Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke statistisch signifikant grösser in der Ginkgo Biloba L. Extrakt-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Zum Zeitpunkt 24 Wochen betrug die Verlängerung im Vergleich zu Behandlungsbeginn in der Ginkgo Biloba L. Extrakt-Gruppe +45.1 m [95% KI 24.3, 66.0], während sie in der Placebo-Gruppe +20.9 m [95% KI 13.7, 28.1] betrug. Für den Unterschied zwischen den Gruppen wurde ein einseitiger p-Wert von 0.016 berechnet. Die Verträglichkeit wurde als sehr gut bewertet. In der EGb 761-Gruppe traten keine unerwünschten Wirkungen auf. In der Placebo-Gruppe wurde ein Fall mit Magenbrennen und Magenschmerzen registriert.

Studie 4 - Morgenstern C, Biermann E. The efficacy of Ginkgo special extract EGb 761 in patients with tinnitus. Int J Clin Pharmacol Ther. 2002 May;40(5):188-97.

Diese monozentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie wurde mit 60 Patienten mit chronischem Tinnitus aurium durchgeführt, die mindestens 18 Jahre alt waren und bei einer normalen Hörfunktion einen seit mindestens zwei Monaten bestehenden Tinnitus hatten. Nach einer 10-tägigen offenen Phase mit täglichen Infusionen des EGb 761 Extraktes in der Dosis von 200 mg pro Tag wurden die Patienten mit 80 mg EGb 761 zweimal täglich oder Placebo während 12 Wochen behandelt. Im Rahmen des primären Endpunktes wurde die Veränderung der Tinnitus-Lautstärke über diese 12 Wochen gemessen. Die Lautstärke reduzierte sich um 3.5 dB mit dem EGb 761 Extrakt und um 1.9 dB unter Placebo (p = 0.039, einseitig, ITT).

Sicherheit / Verträglichkeit

Als einzige sehr häufige unerwünschte Wirkung wird in der Fachinformation „Kopfschmerzen“ aufgeführt (Häufigkeit $\geq 1/10$).

Medizinische Leitlinien

AWMF S3-Leitlinie „Demenzen“

In der AWMF-Leitlinie „Demenzen“ aus dem Jahr 2016 ist Ginkgo-Extrakt als medikamentöse Therapie bei der Alzheimer-Demenz aufgeführt. Dabei wird Folgendes festgehalten:

„3.1.1.3 Ginkgo Biloba

Ginkgo Biloba wird häufig zur Behandlung von kognitiver Störung und Demenz eingesetzt. Das Extrakt EGb 761 ist zugelassen zur symptomatischen Behandlung von "hirnorganisch bedingten geistigen Leistungseinbußen bei demenziellen Syndromen".

Eine Metaanalyse des Cochrane-Instituts aus 2009 über 36 placebokontrollierte randomisierte Studien aller Dosierungen und aller Untersuchungszeiträume kommt zu dem Schluss, dass die Anwendung von Ginkgo Biloba sicher ist und gegenüber Placebo keine erhöhte Nebenwirkungsrate aufweist. Die Ergebnislage zur Wirksamkeit wird als inkonsistent und nicht überzeugend bezüglich einer vorhersagbaren und klinisch relevanten Wirksamkeit bewertet ¹⁵⁵.

Das IQWiG kommt unter Einschluss von 6 RCTs zu dem Schluss, dass es für das Therapieziel "Aktivitäten des täglichen Lebens" einen Beleg für einen Nutzen von Ginkgo Biloba, Extrakt EGb 761, bei Verwendung einer hohen Dosis von 240 mg täglich gibt ¹⁵⁶.

Die NICE-SCIE-Leitlinie bezieht sich auf ein Cochrane-Review von 2002 über 34 Studien ¹⁵⁷ und bewertet die Ergebnisse so, dass ein möglicher Nutzen dem Risiko für Nebenwirkungen überlegen sei.

Allerdings sei aufgrund der Größe des Effektes und der Heterogenität der Studien sowie der metaanalytischen Aufarbeitung die klinische Relevanz unsicher ¹.

Die SIGN-Leitlinie bezieht sich auf dasselbe Cochrane-Review von 2002 über 34 Studien ¹⁵⁷. In dieser Leitlinie wird insbesondere auf die Unklarheit der Dosierung und auf mögliche Nebenwirkungen i.S. von Blutungen bei der Kombination mit gerinnungsbeeinflussenden Substanzen hingewiesen.

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft empfiehlt bei Anwendung von Ginkgo-Biloba Präparaten, zumindest eine eingehende Gerinnungsanamnese zu erheben, da es Hinweise für eine erhöhte Blutungsneigung, z.B. in Kombination mit einem von-Willebrand-Jürgens-Syndrom gibt. Diese bestehe ebenfalls bei der gleichzeitigen Einnahme von Aspirin ¹⁵⁸.

Seit der IQWiG-Bewertung wurden weitere RCTs zu Ginkgo Biloba durchgeführt. In einer Studie bei 176 Patienten mit leichter bis mittelschwerer Demenz, rekrutiert über Hausarztpraxen, wurden diese über 6 Monate mit Ginkgo Biloba 120 mg oder Placebo behandelt. Es zeigte sich keine Überlegenheit von Ginkgo Biloba gegenüber Placebo auf den Endpunkten ADAScog und Lebensqualität ¹⁵⁹.

Darauf basierend lautet die Empfehlung für einen Einsatz von Ginkgo-Trockenextrakt wie folgt:

„Es gibt Hinweise für die Wirksamkeit von Ginkgo Biloba EGb 761 auf Kognition bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Alzheimer-Demenz oder vaskulärer Demenz und nicht-psychotischen Verhaltenssymptomen. Eine Behandlung kann erwogen werden.

Empfehlungsgrad 0, Evidenzebene Ia, Leitlinienadaptation MOH 2007“

AWMF S3-Leitlinie „Perifere arterielle Verschlusskrankheit“

Die Leitlinie aus dem Jahr 2015 schreibt Ginkgo Biloba L. keine ausreichende Evidenz für einen klinischen Nutzen bei Claudicatio zu.

AWMF S3-Leitlinie „Chronischer Tinnitus“

Die Leitlinie aus dem Jahr 2021 zeigt auf, dass aus randomisierten, kontrollierten klinischen Studien keine Evidenz hervorgeht, dass orale Gaben von Ginkgo Biloba L. Extrakten gegenüber oralen Gaben von Placebo bei Tinnitus mit einem Nutzen einhergehen.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Das BAG beurteilt das Kriterium der Wirksamkeit von SIMIMED GINKGO basierend auf Studien, die Hinweise geben, dass Ginkgoblätter Trockenextrakt gegenüber Placebo in den zugelassenen Indikationen wirksam ist, und basierend auf der Übertragbarkeit der klinischen Evidenz des Extraktes EGb 761 auf den in SIMIMED GINKGO enthaltenen Ginkgoblätter-Trockenextrakt.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Die übliche Dosierung für Erwachsene, die älter als 18 Jahre sind, beträgt gemäss Fachinformation 2mal täglich 120 mg oder 1mal täglich 240 mg. In der Fachinformation ist zudem ausgeführt, dass die Behandlung während mindestens 8 Wochen durchgeführt werden sollte und dass nach einer Behandlungsdauer von 3 Monaten vom Arzt zu überprüfen ist, ob die Weiterführung der Behandlung noch gerechtfertigt ist. Gemäss Fachinformation darf SimiMed Ginkgo bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden.

Diese Angaben in der Fachinformation stimmen mit den Angaben zum Extrakt in der europäischen Monographie „Ginkgo biloba L., folium“ des HMPC überein.

Die beantragten Packungen von SIMIMED GINKGO reichen für eine Behandlungsdauer von 30 Tagen bis zu einer Behandlungsdauer von 90 Tagen je nach Packung:

Filmtabletten 120 mg, 60 Stk	30 Tage	4 Wochen 2 Tage
Filmtabletten 120 mg, 90 Stk	45 Tage	6 Wochen 3 Tage
Filmtabletten 120 mg, 120 Stk	60 Tage	8 Wochen 4 Tage
Filmtabletten 240 mg, 60 Stk	60 Tage	8 Wochen 4 Tage
Filmtabletten 240 mg, 90 Stk	90 Tage	12 Wochen 6 Tage

Die Filmtabletten enthalten eine Bruchrille und sind somit teilbar.

Beurteilung durch das Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) der EMA

Der European Union herbal monograph zu Ginkgo biloba L., folium enthält Angaben zu pulverisierten Ginkgo Blättern und zu einem Trockenextrakt aus den Blättern (DER 35-67:1, extraction solvent: acetone 60% m/m³).

Die Indikation des Trockenextraktes in der Kategorie „well-established use“ lautet auf „Improvement of (age-associated) cognitive impairment and of quality of life in mild dementia.“

Zur Dosierung des Trockenextraktes enthält die Monographie folgende Angaben:

„Posology

Adults and elderly Single dose: 120-240 mg

Daily dose: 240 mg

There is no relevant indication for children and adolescents.

Duration of use

Treatment should last for at least 8 weeks. If there is no symptomatic improvement after 3 months, or if pathological symptoms should intensify, the doctor should check whether continuation of treatment is still justified.“

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die für die übliche Dosierung und die empfohlene Behandlungsdauer erforderlichen Packungen und Dosisstärken sind vorhanden.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit einer Gruppenlimitierung:
„Gesamthaft zugelassen: 240 Punkte (innerhalb von drei Monaten)“
- Ohne Auflagen.
- Aufgrund des folgenden TQV mit allen in der SL aufgeführten Arzneimitteln, die als Monopräparate den Wirkstoff Ginkgonis extractum siccum raffinatum et quantificatum enthalten und die mit Indikationen zugelassen sind, die der Indikation von SIMIMED GINKGO entsprechen, und dabei auf der Grundlage der FAP der kleinsten Packungen der jeweiligen kleinsten Dosisstärke und auf der Grundlage einer Erhaltungsdosis von 240 mg pro Tag:

Arzneimittel	Gal. Form	Dosisstärke [mg]	Packungsgrösse [Stk]	FAP [Fr.] 01.07.22	Stück pro Tagesresp. Erhaltungsdosis 240 mg	TTK [Fr.]
Ginkgo Mepha	Lactab	80	60	21.02	3	1.0510000
Ginkgo Sandoz	Filmtabl	120	30	16.01	2	1.0673333
Rezirkane	Filmtabl	120	60	34.00	2	1.1333333
Symfona	Kaps	120	60	33.63	2	1.1210000
Tebokan	Filmtabl	120	90	52.73	2	1.1717778
					Durchschnittliche Tagestherapiekosten	1.1088889

Der TQV-Preis der Packung SIMIMED GINKGO 120 mg 60 Filmtabl beträgt somit Fr. 33.27

- Ohne Innovationszuschlag.
- Unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 13. September 2022, Preisen aus 2 Referenzländern (AT, DE) und einem Wechselkurs zu Fr. 1.05/Euro. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

	APV (FAP)
Filmtabletten 120 mg, 60 Stk	Fr. 24.59
Filmtabletten 120 mg, 90 Stk	Fr. 29.37

Filmtabletten 120 mg, 120 Stk	Fr. 47.61
Filmtabletten 240 mg, 60 Stk	Fr. 41.87
Filmtabletten 240 mg, 90 Stk	Fr. 62.96

- Unter Berücksichtigung einer hälftigen Gewichtung von APV und TQV der Packung 120 mg 60 Stück.
- Unter Einhaltung der Richtlinien betreffend die Preisrelationen zwischen den verschiedenen Packungen bezüglich der FAP gemäss Anhang 5 des Handbuches betreffend die SL und zudem ohne dass ein FAP den Preis gemäss $(APV + TQV) / 2$ der betreffenden Packung übersteigt:

	APV [Fr.]	TQV [Fr.]	$(APV + TQV) / 2$ [Fr.]	Preise gemäss Preisrelationen ausgehend von 120 mg 60 Stk
Filmtabletten 120 mg, 60 Stk	24.59	33.27	28.93	28.93
Filmtabletten 120 mg, 90 Stk	29.37	49.91	39.64	40.79 (-6%)
Filmtabletten 120 mg, 120 Stk	47.61	66.54	57.08	50.92 (-12%)
Filmtabletten 240 mg, 60 Stk	41.87	66.54	54.21	47.45 (-18%)
Filmtabletten 240 mg, 90 Stk	62.96	99.81	81.39	66.90 (-6% resp. -18%)

- zu folgenden Preisen:

	FAP	PP
Filmtabletten 120 mg, 60 Stk	Fr. 28.93	Fr. 49.60
Filmtabletten 120 mg, 90 Stk	Fr. 39.64	Fr. 61.90
Filmtabletten 120 mg, 120 Stk	Fr. 50.92	Fr. 74.85
Filmtabletten 240 mg, 60 Stk	Fr. 47.45	Fr. 70.85
Filmtabletten 240 mg, 90 Stk	Fr. 66.90	Fr. 93.20