



Consolidated stakeholder feedback

HTA protocol

Medicines containing valerian for treating symptoms of insomnia, mental stress and test anxiety

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

-
- 1 Schweizerischer Fachverband für Selbstmedikation (ASSGP)
 - 2 Bernische Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie / Ärztegesellschaft des Kantons Bern / Schweizerische Gesellschaft für Suchtmedizin (BGPP / BEKAG / SSAM)
 - 3 Schweizerischer Verein der Amts- und Spitalapotheke (GSASA)
 - 4 IG Schweizer Pharma KMU
 - 5 Max Zeller Söhne AG
 - 6 Netzwerk Schlaf Schweiz
 - 7 OM Pharma Suisse SA
 - 8 santésuisse
 - 9 Schweizerische Akademie der Pharmazeutischen Wissenschaft (SAPHW)
 - 10 Schwabe Pharma AG
 - 11 Schweizerischer Apothekerverband (pharmaSuisse)
 - 12 Schweizerische Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie (SGPP)
 - 13 Schweizerische Medizinische Gesellschaft für Phytotherapie (SMGP)
 - 14 Schweizerischer Verband für komplementärmedizinische Arzneimittel (SVKH)
 - 15 Schweizerische Gesellschaft für Allgemeine Innere Medizin (SGAIM)
 - 16 Schweizerische Gesellschaft für Klinische Pharmakologie und Toxikologie (SGKPT)
 - 17 UNION Schweizerischer Komplementärmedizinischer Ärzteorganisationen
-

SH	SH comment	Reply authors / BAG & implemented changes
1.1 ASSGP	<p>1. Wissenschaftliche und methodische Defizite (Details s. Stellungn. Zulassungsin.) Das Protokoll verwendet fehlerhafte Vergleichsgrundlagen. BHAM werden unsachgemäß mit Homöopathika (andere Therapieform), Nahrungsergänzungsmitteln (Lebensmittel) und sogar mit «nicht-BHAM» verglichen. Die Einheitlichkeit der verglichenen Materie wird dadurch in nicht akzeptabler Weise verletzt. Die resultierende Verzerrung der Ergebnisse untergräbt die Validität der Analyse und wirft grundlegende Zweifel an der wissenschaftlichen Integrität des HTA auf.</p>	<p>Es wurde von den Stakeholdern missverstanden, dass baldrianhaltige Arzneimittel (BHAM) mit Homöopathika und Nahrungsergänzungsmitteln verglichen werden. Dieses Missverständnis entstand sehr wahrscheinlich, da alle Produkte, die Baldrian enthalten, als Suchwörter für die Interventionsgruppe aufgenommen wurden. Die Suchbegriffe wurden bewusst breit gefasst, um eine vollständige Literaturübersicht zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von BHAM zu gewährleisten. Die Suchstrategie wurde nun angepasst und umfasst Baldrian-Extrakte sowie baldrianhaltige Extrakte, die mit den in der Schweiz erstatteten Präparaten vergleichbar sind. Homöopathika und Nahrungsergänzungsmittel wurden dabei ausgeschlossen. Zudem wurden die Monographien der EU zu Valeriana officinalis L., Radix, und Valeriana officinalis L., Radix und Humulus Lululus L. Flos in die Definition der Suchstrategie einbezogen.</p> <p>Baldrianhaltige Arzneimittel (BHAM) werden in diesem HTA bei der Behandlung von Symptomen im Zusammenhang mit Schlafstörungen, mentalem Stress und Prüfungsangst, nicht mit Homöopathika oder Nahrungsergänzungsmitteln verglichen. Für Schlafstörungen werden die Vergleichsgruppen Placebo, andere pflanzliche Arzneimittel, kognitive Verhaltenstherapie, Medikamente und keine Behandlung herangezogen. Für mentalen Stress und Prüfungsangst erfolgt der Vergleich ebenfalls mit Placebo, anderen pflanzlichen Arzneimitteln, kognitiver Verhaltenstherapie, Medikamenten und keiner Behandlung (siehe PICOs in Tabellen 2 bis 5).</p>
1.2 ASSGP	<p>Auch werden relevante Daten vernachlässigt und wichtige Literatur fehlt. Die HMPC-Monographien der EMA, welche Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität von BHAM fundiert belegen, sind nicht berücksichtigt. «Real-World-Daten» auf Grund ärztlich verschriebener Anwendung von BHAM in geriatrischen Einrichtungen, welche die praktische Relevanz entsprechender Arzneimittel belegen, sind nicht in die Beurteilung mit einbezogen. Dass Literatur und Daten einseitig berücksichtigt werden und einzige auf klinische Studiendesigns (insbesondere RCTs) fokussiert wird, führt dazu, dass der Nutzen der etablierten, risikoarmen und kostengünstigen Therapie verkannt wird.</p>	<p>Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) gelten als Goldstandard in der klinischen Forschung, da sie gegenüber nicht-randomisierten Studien und Real-World-Daten (RWD) zahlreiche Vorteile bieten. Durch die Randomisierung und den kontrollierten Studienaufbau ermöglichen sie präzise Aussagen über die Wirksamkeit und Sicherheit einer Intervention. Sie minimieren die Wahrscheinlichkeit, dass andere Faktoren die Ergebnisse beeinflussen, und garantieren eine hohe interne Validität.</p> <p>Im Gegensatz dazu weisen Real-World-Studien oft erhebliche Limitationen auf. Die Patientengruppen sind häufig nicht vergleichbar, da sie aufgrund von Faktoren wie Alter, Komorbiditäten oder individuellen Therapieentscheidungen unterschiedlich behandelt werden. Dies führt zu potenziellen Verzerrungen (Bias). Während Beobachtungsstudien und RWD Assoziationen aufzeigen können, ermöglichen sie keine kausalen Schlussfolgerungen. Nur mit RCTs lassen sich kausale Effekte zuverlässig identifizieren.</p> <p>Da die Zulassung der in der Schweiz vergüteten BHAM jedoch auch auf RWD basieren, da diese die praktische Relevanz der entsprechenden Arzneimittel belegen, wurde die Suchstrategie wie folgt angepasst: RCTs werden zur Bewertung der Efficacy herangezogen, während nicht randomisierte kontrollierte Studien und kontrollierte Beobachtungsstudien zur Einschätzung der Effectiveness verwendet werden. Die Ergebnisse aus unkontrollierten Beobachtungsstudien (einschließlich Fallstudien), die in</p>

		systematischen Literatursuchen und in den Monografien enthalten sind, werden zusammengefasst und sowohl in die Diskussion als auch in die Bewertung der ethischen, legalen, sozialen und organisatorischen (ELSO) Aspekte einfließen.
1.3 ASSGP	<p>2. Rechtliche und prozessuale Unklarheiten Ein HTA dient in erster Linie dazu den Sachverhalt zu erheben (Vor-/Nachteile einer medizinischen Technologie auf dem aktuellsten Stand der Wissenschaft umfassend darstellen s. BGE 146 V 38, E.6.1). Aber ohne mögliche Einordnung in einen rechtlichen Kontext sind die Ergebnisse nutzlos. Das BAG sieht ein HTA als Instrument, um medizinische Leistungen, die möglicherweise nicht die WZW-Kriterien erfüllen, aus dem Leistungskatalog zu entfernen. Die WZW-Kriterien sind in relativer Hinsicht aber rechtlich nicht weiter definiert. Lediglich Art. 43 Abs. 6 KVG sagt «Die ... eine qualitativ hochstehende und zweckmässige gesundheitliche Versorgung zu möglichst günstigen Kosten ...». Die alle drei Jahre überprüfte WZW-Konformität von Arzneimitteln ist durch ihre Zulassung und wirtschaftlich definierte Einordnung bei SL-Aufnahme gegeben. Sie sind wirksam gemäss der Zulassung (Art. 65a KVV) und weisen die Grundelemente der Zweckmässigkeit (wirksam, von hoher Qualität und sicher) bereits auf. Deshalb bestimmt Art. 65b KVV direkt nach der Wirksamkeit die Wirtschaftlichkeit (APV und TQV).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Es besteht sowohl rechtlich wie prozessual keine relevante Unklarheit. - Die Ergebnisse werden im Rahmen der Appraisal- und Decision-Phase nach den rechtlichen Vorgaben des KVG als Teil des Sachverhalts bei der Beurteilung der WZW-Kriterien einbezogen. - Entfernung aus dem Leistungskatalog erfolgt nach den rechtlichen Vorgaben des KVG und gestützt auf den rechtserheblichen Sachverhalt. HTA ist ein Teil der Sachverhaltsermittlung. Diese erfolgt von Amtes wegen. - Soweit die WZW-Kriterien rechtlich nicht definiert sind, handelt es sich um unbestimmte Rechtsbegriffe. Solche sind von den Behörden nach pflichtgemäßem Ermessen mit Inhalt zu versehen. Ein Teil dieser Ermessensausübung ist im WZW-Operationalisierungsdokument also mittels Verwaltungsverordnung verkörpert. - Die nach KVG geforderte WZW-Konformität ist gerade nicht der nach HMG bestimmten gesundheitspolizeilichen Zulassung von Swissmedic gleichzusetzen. - Die nach KVG geltenden Aufnahmebedingungen, inklusive die aktuell geltende Berücksichtigung von Kosten-Nutzenschwellen sind hinreichend im KVG und den Ausführungsverordnungen definiert. - Die HTA-Ergebnisse können und müssen anhand der geltenden rechtlichen Vorgaben unter pflichtgemässer Ausübung des Ermessens der Behörde beurteilt werden. - In der OKP geht es nicht um Selbstmedikation. Jede Leistung untersteht gesetzlichen Anforderungen. Die Selbstmedikation ist nicht tangiert und ausserhalb der OKP nach wie vor gewährleistet.
1.4 ASSGP	<p>3. Fragwürdige Verfahrensgestaltung Das Verfahren leidet unter Mängeln. Ein verbindlicher Zeitstrahl für Assessment, Appraisal und Decision fehlt. Die enge Frist für Stellungnahmen und die willkürliche Beschränkung auf 4.000 Zeichen behindern eine angemessene Beteiligung der Stakeholder. Die Abweichung von üblichen Verwaltungsfristen ist unnötig, rechtlich fragwürdig und gegenüber den Beteiligten unhöflich.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Es handelt sich nicht um ein Verfahren nach VwVG. - Die Tätigkeit der Behörden ist weitgehend Sache der betreffenden Behörde. Dazu gehört auch die Sachverhaltsabklärung. Diese erfolgt von Amtes wegen und nach pflichtgemäßem ausgeübtem Ermessen der Behörde. - Ein verbindlicher Zeitstrahl ist weder erforderlich noch würde er der Situation gerecht. - Die Beschränkung auf 4000 Zeichen ist sachgerecht. Sie soll dazu beitragen, dass eine effiziente Weiterverarbeitung hinsichtlich Umfangs der Rückmeldungen durch die Autoren des HTA-Projekts sichergestellt werden kann. Zusätzliche Informationen werden von der Behörde zur Kenntnis genommen. - Die Beteiligung der Stakeholder dient nicht dem Zweck, detaillierte, zu allen sich möglicherweise stellenden Fragen Rückmeldungen einzuholen, sondern lediglich allfällige grobe Mängel rasch zu identifizieren. Dazu ist die aktuell praktizierte Beteiligung angemessen. - Abweichung von Verwaltungsfristen: Wir befinden uns nicht in einem Verwaltungsverfahren nach VwVG. Es gibt keine Fristen für derartige Sachverhaltsabklärungen. Dies wäre auch nicht zielführend, weil der Ablauf unter anderem von externen Faktoren abhängt und der Wissenschaftlichkeit verpflichtet ist.

1.5 ASSGP	4. Fazit Das HTA setzt Steuergelder ein, um bereits bekannte Erkenntnisse zusammenzufassen, die keinen rechtlichen oder praktischen Mehrwert für die Bewertung von SL-Phytoarzneimitteln schaffen. Die Ergebnisse tragen nicht zur Beurteilung der WZW-Konformität bei, die durch bestehende Prüfungen bereits gesichert ist.	- Vgl. die Ausführungen dazu oben.
1.6 ASSGP	5. Antrag Wir beantragen, dass das HTA sistiert wird, bis die methodischen und prozessualen Schwächen behoben und der rechtliche Kontext für die Einordnung der Resultate geschaffen ist. Um eine fundierte Basis für eine praxisrelevante Bewertung von BHAM zu schaffen, müssen klare Grundlagen für die Bewertung von Phytoarzneimitteln geschaffen werden. Auch sind der spezifische rechtliche Kontext für HTAs bei SL-(Phyto)Arzneimitteln und der zusätzliche Mehrwert zur SL-Überprüfung zu klären und entsprechende Rahmenbedingungen zu schaffen. Ebenfalls müssen, im KVG definierte Kriterien für Kosten-Nutzenschwellen festgelegt werden, damit die Ergebnisse überhaupt sinnvoll eingeordnet werden können.	<ul style="list-style-type: none"> - Es ist rechtswidrig, das HTA ohne genügende sachliche Gründe zu sistieren. Methodik, Prozess und die Kriterien zur Beurteilung der Resultate sind rechtsgenüglich definiert. - Bei der Prüfung der pharmazeutischen Qualität, der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von pflanzlichen Arzneimitteln werden grundsätzlich die gleichen Methoden herangezogen, wie sie in der modernen Naturwissenschaft anerkannt sind und für synthetische Substanzen angewandt werden. Da es sich bei den pflanzlichen Arzneimitteln um Vielstoffgemische handelt und beispielsweise auch die Zubereitungsart und die Darreichungsform für die Wirksamkeit wichtige Aspekte sind, weisen sie Besonderheiten auf, welche bei der Beurteilung berücksichtigt werden. Mit dem Einbezug von Experten der Phytotherapie bei der Erstellung der HTA wird dem Rechnung getragen. - Dem BAG ist der rechtliche Kontext für HTAs bei SL-(Phyto)Arzneimitteln und der zusätzliche Mehrwert zur SL-Überprüfung hinreichend bekannt. Die Rahmenbedingungen sind genügend bestimmt. - Kriterien für Kosten-Nutzenschwellen kommen stets zur Anwendung. Soweit sie nicht bestimmt sind, stützt sich ihr Inhalt auf die geltende Praxis.
1.7 ASSGP	Im Weiteren sind für die Durchführung Experten beizuziehen, die mit der Phytotherapie vertraut sind und die regulatorischen und wissenschaftlichen Anforderungen an in der Schweiz zugelassene Phytopharmaka profond kennen.	<p>Das BAG ist mit Phytotherapieexperten im Austausch und hat diesen Sachverhalt besprochen.</p> <p>Es wurde entschieden, während der HTA-Berichtsphase zusätzlich Phytotherapie-Experten als Reviewer und Berater einzubeziehen.</p>
2.1 BGPP / BKAG / SSAM	The HTA protocol is quite interesting but causes some questions. Why should an intensified research yield more valuable study results and enlightenment? There is no expectation that more studies beyond the already known will be discovered on a traditional phytotherapeutic like valerian that meet qualification of a rigorous scientific study. There is no interest of Big Pharma to produce protecting data on the product. All newer meta-analyses on sleep disorders show positive clinical effects, e.g. patients report improvement of sleep.	This HTA will evaluate the efficacy, effectiveness safety, economic aspects and possible ELSO issues of valerian-containing medicines (as described in the updated PICOs). It goes beyond the typical goals of a meta-analysis, providing a Switzerland-specific assessment designed to support evidence-based decision-making regarding the future reimbursement of these medicines under the Swiss mandatory health insurance scheme.
2.2 BGPP / BKAG / SSAM	In the HTA protocol "clinical efficacy/effectiveness" is equalised to "efficacy/effectiveness according to standardised scientific measurement", which in the end is different from subjective experience. The main scientific questions about valeriana are on pharmacokinetics and pharmacodynamics but any such study is excluded from the protocol. So far it is not known which dose and which preparation is the best.	<p>"Clinical efficacy/effectiveness" is equalised to "efficacy/effectiveness" but this does not mean that subjective experiences are ignored. As shown in Tables 2 and Table 3 subjective measures will be considered in the outcomes, if reported in the included RCTs.</p> <p>Furthermore, pharmacokinetics and pharmacodynamics are not considered as relevant outcomes as they do not assess the efficacy, effectiveness or safety but rather focus on the absorption, distribution, metabolism, and excretion of a drug.</p>

		Information on the dosage and preparation will be extracted and, where feasible, quantitatively evaluated to identify the optimal intervention option (see Chapter 6.1.3).
2.3 BGPP / BKAG / SSAM	The existing guidelines in the field of sleep disorders are of limited usefulness in general practice. There are no recommendations for quetiapine, but it is useful in practice, recommendation to use antidepressants like mirtazapin were given up by patients quickly because of hangover and weight gain, diphenhydramine goes with misuse potential, benzodiazepines, according to guidelines restricted to 3 to 4 weeks, cannot be stopped in the suggested time frame because of rebound symptoms and even addiction. Basically, there is absolutely no figure and cost estimate of the damage caused by these medications. How can they be a valuable comparator to valeriana?	If no evidence exists for these drugs, they will not be considered in this HTA. However, if studies are available that compare these drugs with valerian-containing medications, such evidence will be crucial for decision-makers to accurately assess the role of valerian-based treatments of sleep disorder.
2.4 BGPP / BKAG / SSAM	The most important restraint to the protocol is the connection with the political purpose. As the expected result will not yield an overwhelming scientific efficacy/effectiveness it could be used to kick off valeriana out of any reimbursement by health insurances. This would be a pity because valeriana is a useful medication in general practice and psychiatry without hardly any unwanted side and long-term effects. Too often the decisions of the committee for accepting a medication or not on the "Spezialitätenliste" are compromised by the participating stakeholders in the committee and not based on clinical usefulness. p.s. recommendations of the pharmacies and the OTC sells have nothing to do with reimbursement of the health insurances.	The HTA report is a document to inform policy makers about the effectiveness/efficacy, safety, economic aspects and possible ELSO issues. The recommendation of a committee and the decision by the FOPH to reimburse a technology, is only in part based on the findings in the report. The committee members may consider other sources of information to form their recommendation (such as tradition or support within the society).
3 GSASA	Gerne teilen wir Ihnen unter Einhaltung der Fristen mit, dass die GSASA vollumfänglich die Stellungnahmen der Schweizerischen Akademie der Pharmazeutischen Wissenschaften (SAPhW) unterstützt.	Siehe bitte die Antworten zu Stakeholder Nr. 9.
4.1 IG Schweizer Pharma KMU	Das BAG subsumiert gemäss eigener Webseite die Phytotherapie unter ärztlichen komplementärmedizinischen Leistungen. Am 17. Mai 2009 wurde Art. 118a BV angenommen. Dieser verpflichtet zur Berücksichtigung der Komplementärmedizin. Damit erhielt die Komplementärmedizin einen besonderen Status. Die fünf komplementärmedizinischen Fachrichtungen und Behandlungsmethoden wurden daraufhin ab 2012 provisorisch und ab 2017 definitiv leistungspflichtig. Gleichzeitig wurden spezielle Kriterien definiert, welche die komplementärmedizinischen Leistungen erfüllen müssen, allerdings nur auf Verordnungsstufe (Art. 35a KV). Somit wurde die Phytotherapie gestützt auf einen Verfassungsauftrag mit besonderem Status ins KVG aufgenommen. Dies trotz anders lautendem Antrag der ELGK – siehe hierzu die Medienmitteilung des Bundesrates vom 7. Dezember 2010. Da Art. 118a BV über dem KVG steht, ist es weder geboten noch zulässig, nun im Rahmen eines etappierten Vorgehens komplementärmedizinische Therapien aus der Vergütung zu streichen.	<ul style="list-style-type: none"> - Die Leistungspflicht existiert, auch für die Komplementärmedizin, nur unter bestimmten Voraussetzungen. - Es ist keine Rede davon, die Komplementärmedizin aus der Vergütung zu streichen. - Vorliegend geht es darum, den Sachverhalt in Erfahrung zu bringen, um diesen einer Subsumtion zu führen zu können, mit dem Ziel einer rechtskonformen Beurteilung der WZW-Kriterien. - Artikel 118a BV ist nicht dahingehen auszulegen, dass die Komplementärmedizin voraussetzunglos von der OKP vergütet wird. - Die Durchführung eines HTA stellt eine Sachverhaltsabklärung dar. Die Behörde stellt den Sachverhalt von Amtes wegen fest. - Die gesetzlichen Grundlagen des HTA-Programms sind bestens bekannt und wurden im Rahmen der parlamentarischen Beratung zum indirekten Gegenvorschlag zur Kostenbremse-Initiative mehrfach bestätigt und gefestigt. - Die Verfahrensrechte der Betroffenen sind intakt. Die Betroffenen können gegen die SL-Verfügung den Rechtsweg beschreiten.

	<p>Somit ist in casu ein HTA schon allein aus diesem Grund unzulässig. Dies insbesondere im Lichte der Tatsache, dass für HTA-Verfahren bis heute keine klare gesetzliche Grundlage besteht. Art. 32 KVG in der jetzigen Form ist keine genügende gesetzliche Grundlage für eine Prozedur, bei der sämtliche prozessualen Verfahrensrechte der Betroffenen ausgeschaltet sind. Es ist auch darauf hinzuweisen, dass das Parlament im Rahmen der Behandlung der Kostendämpfungspakete eine entsprechende Ergänzung von Art. 32 KVG um einen Absatz zu HTA ausdrücklich abgelehnt hat.</p> <p>Bei HTA geht es um systematische Bewertungen. Dies umfasst Leistungen im gesamten Prozess der Gesundheits- und Krankheitsversorgung: Gesundheitsförderung und Prävention, Screening, Diagnose, Therapie, Rehabilitation und Langzeitpflege.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Relevant sind die geltenden rechtlichen Bestimmungen, nicht (abgelehnte) Vorschläge der eidg. Räte.
4.2 IG Schweizer Pharma KMU	<p>HTA sind sehr ressourcenintensive Verfahren, weshalb Verhältnismässigkeit dringend geboten ist. Im Lichte der zahlreichen grossen Handlungsfelder im schweizerischen Gesundheitswesen ist es absolut unverhältnismässig, Ressourcen für eine Überprüfung einzusetzen, die einerseits Redundant zur WZW-Überprüfung alle drei Jahre ist und andererseits aufgrund der konkreten Situation bei einer Substitution tendenziell zu Mehrkosten und einer Reduktion der Patientensicherheit führt (hierzu nachstehend).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Das aktuell praktizierte HTA-Programm ist verhältnismässig und angemessen. - Das Argument, das HTA-Programm sei redundant, ist unverständlich. Die Relevanz des HTA-Programms wurde bereits mehrfach untersucht, dokumentiert und auch von der EFK bestätigt.
4.3 IG Schweizer Pharma KMU	<p>Der hier thematisierte Wirkstoff wurde in den Präparaten Redormin 1997 respektive 2004 und Relaxane 2000 in die SL aufgenommen, der Preis wurde zuletzt 2012 angepasst. Die Präparate werden im Rahmen der WZW-Überprüfung alle drei Jahre regelmässig geprüft. Aktuell läuft ein ressourcenintensives Verfahren zu Relaxane, wobei weder Wirksamkeit noch Zweckmässigkeit vom BAG je in Frage gestellt wurden. Dasselbe gilt für Redormin, auch hier läuft eine Überprüfung, die ausschliesslich auf den Preis fokussiert, Wirksamkeit und Zweckmässigkeit wurden stets bejaht. Somit würde hier nur eine redundante, doppelte WZW-Überprüfung stattfinden, obwohl das BAG stets im Rahmen eines ordentlichen HTA-Verfahrens Wirksamkeit und Zweckmässigkeit als gegeben erachtet hat.</p> <p>Im Falle einer Streichung aus der SL würde die damit notwendige Substitution sogar zu Mehrkosten führen. Dies ist durch folgende Vergleiche nach TTK eindeutig veranschaulicht.</p> <p>Redormin 0.855 Dormicum 1.732 Stilnox 1.280 Seresta 0.851 Slenyo 1.973</p> <p>Hinzu kommen ein erhebliches Missbrauchs- und Abhängigkeitspotential bei den Alternativprodukten, unerwünschte Wirkungen wie Hang-over und verminderte Tagesaktivität, eingeschränkte Wahrnehmung und damit verbundene Verletzungsgefahr (z.B. durch Stürze), Wegfall einer «sanften» 1st line</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Blos, weil eine WZW-Prüfung im Rahmen der 3-jährlichen Arzneimittelüberprüfung zu einem bestimmten Resultat gelangt ist, heisst das nicht, dass eine nachfolgende, vertiefte WZW-Prüfung im Rahmen des HTA-Programms zum selben Resultat gelangen muss. Zudem verändern sich die Verhältnisse und die WZW-Prüfung ist stets aktuell zu halten. -Diese Überlegungen betreffen das Appraisal und die Decision. Dort sind wir jetzt noch nicht, sondern erst beim Assessment. Das Assessment greift dem Appraisal und der Decision nicht vor, sondern es schafft deren Grundlage. Die Fragen der Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit werden erst im Rahmen des Appraisal und der Decision beurteilt und entschieden. -Die genannten Bedenken und Überlegungen werden dort allenfalls miteinzubeziehen sein, dies ist den jeweiligen Entscheidungsträgern überlassen (EAK sowie dem BAG im Rahmen der SL-Verfügung). -Aus der Tatsache, dass WZW in der Vergangenheit bejaht worden war, lässt sich nichts ableiten für eine noch nicht erfolgte Überprüfung. Die Idee der

	<p>Therapieoption und Wegfall einer Option für längere Behandlungszeiträume.</p> <p>Im Lichte dieser vier entscheidenden Argumente (Verfassungswidrigkeit und fehlende gesetzliche Grundlage, Unverhältnismässigkeit, Redundanz zu anderen WZW-Überprüfungen und fehlendes relevantes Einsparpotential sowie Reduktion der Patientensicherheit bei Substitution) muss dieses Verfahren eingestellt werden.</p>	<p>Überprüfung ist, wie das Wort sagt, ob WZW unter den aktuellen Umständen gegeben ist.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Das HTA-Programm ist gesetzmässig, verfassungskonform, verhältnismässig und angemessen und bringt einen dokumentierten erheblichen Mehrwert. Eine Einstellung des Verfahrens ohne sachliche Gründe wäre rechtswidrig.
5.1 Max Zeller Söhne AG	<p>Seit der Volksabstimmung von 2009 ist die Komplementärmedizin, einschließlich Phytopharmaka, in der Schweizer Grundversorgung verankert. Daraus resultiert die Kosten-Übernahme bestimmter komplementärmedizinischer Therapien. Nun sollen erstmals HTAs zu etablierten Phytopharmaka wie BHAM durchgeführt werden, mit dem klar erkennbaren Ziel, die Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit (WZW) infrage zu stellen. Dies widerspricht dem Verfassungsauftrag und untergräbt den politischen Konsens.</p>	<p>Begriffsnotwendig kann jede WZW-Prüfung dazu führen, dass die WZW-Kriterien als nicht erfüllt beurteilt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Der Einbezug ins HTA-Programm führt zu einer umfassenden Sachverhaltsabklärung mit dem Potenzial einer fundierteren Entscheidung, als wenn die Leistung nicht ins HTA-Programm einbezogen wird. - Es ist Aufgabe der Behörde, die WZW-Kriterien zu überprüfen und bei nicht erfüllten rechtlichen Voraussetzungen die Leistung aus dem Leistungskatalog zu entfernen. - Der Verfassungsauftrag wird bei der Prüfung berücksichtigt.
5.2 Max Zeller Söhne AG	<p>HTAs sind auf synthetische Arzneimittel mit isolierten Wirkstoffen ausgelegt, deren Wirksamkeit, Sicherheit und Kosten-Nutzen-Verhältnis datenbasiert bewertet werden kann. Für Phytopharmaka bestehen jedoch spezifische Herausforderungen wie die Komplexität und Variabilität pflanzlicher Arzneimittel, das Fehlen standardisierter Evidenz und die Schwierigkeiten bei der Modellierung von Kosten-Nutzen-Verhältnissen. Etablierte Phytopharmaka wie BHAM sind in Monographien dokumentiert, die evidenzbasierte und empirische Daten zu Anwendung, Wirksamkeit, Sicherheit und Dosierung berücksichtigen. Monographien wie die des EMA-HMPC basieren auf umfangreichen Literaturübersichten, die klinische und präklinische Studien sowie traditionelle Anwendungsbelege einbeziehen und nur mit positivem Nutzen-Risiko-Verhältnis verabschiedet werden. Sie sind ein zentraler Standard für Zulassungen durch Swissmedic und andere europäische Behörden. Ein HTA würde diese Expertise infrage stellen.</p>	<p>Mittels HTA werden WZW-Kriterien überprüft. Seit der letzten Bewertung können neue Studien publiziert worden sein oder alternative Behandlungsmöglichkeiten mit potenziell günstigerem Kosten-Nutzen-Verhältnis in die Spezialitätenliste aufgenommen worden sein. Aus diesen Gründen ist eine Überprüfung bestehender Arzneimittel angezeigt.</p> <p>Die Monografien stellen eine wichtige evidenzbasierte Grundlage dar und werden im vorliegenden HTA berücksichtigt. RCTs und kontrollierte Beobachtungsstudien aus den Monografien werden in die quantitativen Meta-Analysen einbezogen. Ergebnisse aus unkontrollierten Beobachtungsstudien (einschliesslich Fallstudien) werden narrativ zusammengefasst und fliessen in die Diskussion sowie in die Bewertung der ELSO Aspekte ein.</p>
5.3 Max Zeller Söhne AG	<p>BHAM spielen eine zentrale Rolle in der Behandlung von Schlafstörungen und nervöser Unruhe. Im Vergleich zu synthetischen Alternativen wie Benzodiazepinen oder Z-Drugs sind BHAM sicherer, da sie weder Sturzgefahr, Hangover-Effekte noch ungewollte Tagessedation verursachen. Das geplante HTA gefährdet diese wichtige Behandlungsalternative, indem es eine ungeeignete Methodik verwendet und unrealistische Anforderungen an die klinische Evidenz stellt. Die WZW-Überprüfung ist bereits ein etablierter Bestandteil der OKP. Dieses System deckt die wesentlichen Ansätze eines HTA ab und schützt das Gesundheitssystem vor Missbrauch. Ein HTA stellt somit einen redundanten Prozess dar.</p>	<p>Das HTA-Programm ist unbestrittenemmassen geeignet, um Sachverhalte in Erfahrung zu bringen, die bei der Beurteilung der WZW-Kriterien Relevanz besitzen. Dies unabhängig davon, um welche Art von Leistung es sich handelt.</p>

5.4 Max Zeller Söhne AG	Das HTA-Protokoll zeigt eklatante methodische Mängel: Die BHAM-Monographien des HMPC werden ignoriert, obwohl sie fundierte, zulassungsrelevante Bewertungen liefern.	Siehe Antwort zu SH 1.2 und 5.2. Die Suchstrategie wurde wie folgt angepasst: RCTs werden zur Bewertung der Efficacy herangezogen, während nicht randomisierte kontrollierte Studien und kontrollierte Beobachtungsstudien zur Einschätzung der Effectiveness verwendet werden. Die Ergebnisse aus unkontrollierten Beobachtungsstudien (einschliesslich Fallstudien), die in systematischen Literatursuchen und in den Monografien enthalten sind, werden zusammengefasst und sowohl in die Diskussion als auch in die Bewertung der ELSO Aspekte einfließen.
5.5 Max Zeller Söhne AG	Zudem thematisiert das Protokoll Indikationen wie Angststörungen, die weder von Monographien noch zugelassenen Präparaten (außer Relaxane für Prüfungsangst) unterstützt werden. Die diesbezüglich angstlösende Wirkung von Relaxane ist jedoch nur durch die spezifische Kombination 3er weiterer Extrakte mit Baldrian klinisch belegt. Die Wirkung dieses speziellen Präparats lässt daher keine allgemeingültigen Rückschlüsse auf Baldrian-haltige Arzneimittel zu.	Die Indikationen wurden angepasst und entsprechen denen, die für die erstattungsfähigen baldrianhaltigen Arzneimittel in der Schweiz festgelegt wurden. Die Indikationen sind nun Schlafstörungen, mentaler Stress und Prüfungsangst. Dies ist in den PICOs und im Titel festgehalten.
5.6 Max Zeller Söhne AG	BHAM mit unterschiedlichen Inhaltsstoffen werden zudem willkürlich unter den Begriff 'Baldrian' zusammengefasst, was wissenschaftlich unhaltbar ist. Die Literaturrecherche schliesst unzulässige Baldrian-Arten, Homöopathika und Nahrungsergänzungsmittel ein, was zu verzerrten Ergebnissen führt.	Die Suchstrategie wurde angepasst und umfasst nun sowohl Baldrian-Extrakte als auch baldrianhaltige Kombinationspräparate, die mit den in der Schweiz erstatteten Präparaten vergleichbar sind. Die ursprünglich zwei PICOs wurden präzisiert und um zwei weitere ergänzt, sodass die Inhaltsstoffe der untersuchten Präparate nun genau der definierten Population entsprechen. Die Anpassungen dienen dazu, die in der Schweiz verwendeten Präparate und deren Inhaltsstoffe möglichst genau auf die Indikationen abzustimmen. Homöopathika und Nahrungsergänzungsmittel wurden dabei ausgeschlossen.
5.7 Max Zeller Söhne AG	Methodische Unsauberkeiten werden durch irreführende Zitate verstärkt, was eine objektive Bewertung weiter untergräbt. Klinische Endpunkte in RCTs bilden die komplexen Wirkmechanismen von Phytopharmaaka unzureichend ab. Die praktische Anwendung von BHAM, insbesondere bei Patienten über 65 Jahren, wird ebenfalls nicht berücksichtigt. In Spitätern und Altenheimen sind BHAM eine risikoarme Alternative zu Benzodiazepinen und Z-Drugs, die auf der Priscus-Liste ungeeigneter Arzneimittel stehen. Diese Real-World-Daten werden ignoriert. Ein Wegfall von BHAM würde teurere Alternativen wie Quiviquiq® oder Circadin begünstigen, die weder gleichwertig in der Sicherheit noch langfristig wirtschaftlich sinnvoll sind. Angesichts dieser methodischen Mängel ist das HTA-Verfahren für BHAM ungeeignet und sollte eingestellt werden.	Die klinischen Endpunkte wurden in Zusammenarbeit mit klinischen Experten definiert und unter Berücksichtigung relevanter Studien festgelegt. Falls in den Beobachtungsstudien zusätzliche Endpunkte analysiert werden, die die tatsächliche Anwendung im Versorgungsalltag besser widerspiegeln, werden diese ebenfalls berücksichtigt. Zudem fliessen Alternativtherapien, basierend auf Schweizer Real-World-Daten und Experteninterviews, in die Budget-Impact-Analyse mit ein.
6.1 Netzwerk Schlaf Schweiz	Das vorliegende HTA-Protokoll fokussiert auf Medikamente mit Baldrianextrakten, die insgesamt jährliche Ausgaben von Fr. 21 Mio verursachen. Aus Sicht des Netzwerks Schlaf Schweiz erscheint die Initiierung eines HTA Verfahrens zu diesem Thema aus folgenden Gründen nicht sinnvoll: 1.) Die steigenden Ausgaben für Medikamente mit Baldrianextrakten sind ein Indikator für die zunehmende Problematik von Schlaf- und	Die Rückmeldung wurde zur Kenntnis genommen. Der Auftrag dieses HTAs ist es, BHAM bei Schlafstörungen, mentalem Stress und Prüfungsangst auf die WZW-Kriterien zu überprüfen. Hierbei werden verschiedene Behandlungsoptionen als Komparatoren hinzugezogen, so auch kognitive Verhaltenstherapie, Verbesserung der Schlafhygiene, etc. Die Referenz zu den europäischen Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Insomnie wurde im HTA-Protokoll aktualisiert.

	<p>Angststörungen in der Schweizer Bevölkerung. Eine In-Fragestellung der Erstattung dieser Kosten löst das Problem nicht. Ein- und Durchschlafstörungen betreffen 38% der schweizerischen Bevölkerung, Tendenz steigend (Einschlaf- oder Durchschlafstörungen Obsan). Allein die chronische Insomnie verursacht einen geschätzten wirtschaftlichen Schaden am Bruttoinlandsprodukt von ca. Fr. 10 Mrd. pro Jahr (The societal and economic burden of insomnia in adults: An international study RAND) (Folgekosten durch assoziierte Krankheiten wie kardiovaskuläre Krankheiten, Diabetes, Depression etc. nicht eingerechnet). Dennoch erhalten in der Schweiz nur ca. 1% dieser Patienten die empfohlene Therapie (https://doi.org/10.1111/jsr.13121). Die europäischen Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Insomnie wurden Ende 2023 aktualisiert (https://doi.org/10.1111/jsr.14035). Im HTA-Protokoll ist noch die veraltete Version aus 2017 referenziert, dies sollte aktualisiert werden. Die Betroffenen benötigen mehr innovative und vergütete Behandlungsoptionen für ihre Erkrankung, nicht weniger.</p> <p>2.) Die Kosten von 21 Mio CHF erscheinen gemessen an den jährlichen Gesamtausgaben im Schweizer Gesundheitssystem von ca. Fr. 90 Mrd. und der Tatsache, dass allein die Insomnie seit der Einführung von ICD-11 durch die WHO zu den häufigsten Krankheiten überhaupt gehört (Insomnie: Eine der häufigsten Störungen weltweit - Biermann Medizin), vernachlässigbar klein zu sein.</p>	
6.2 Netzwerk Schlaf Schweiz	<p>3.) Die betrachteten Medikamente mit Baldrian-Extrakten sind allesamt unbefristet von Swissmedic zugelassen und vom BAG in die Spezialitätenliste aufgenommen worden. Damit erfüllen sie momentan die notwendigen Kriterien für eine Marktzulassung (Wirksamkeit, Sicherheit, Qualität) bzw. Erstattung und unterliegen ständigen behördlichen Monitoring und regelmässigen Überprüfungen der WZW-Kriterien (mindestens alle 3 Jahre). Der Einsatz von Phytotherapeutika ist eine gängige Praxis zur Behandlung von Schlafstörungen, die als relativ sicher gilt und niederschwellig verfügbar ist (doi: 10.3389/fpubh.2023.1233201). Die aktuellen Leitlinien zur Behandlung von Schlafstörungen empfehlen ihren Einsatz allerdings nicht, da ihre Wirksamkeit im Bereich Schlaf nicht eindeutig ist und ihre Einnahme den Beginn von empfohlenen Therapieoptionen unnötig verzögern kann. Dies sollte bei der regelmässigen Überprüfung der WZW-Kriterien berücksichtigt werden. Ein zusätzliches kostenintensiven HTA Verfahren braucht es dafür nicht.</p>	<p>- Bloss, weil eine WZW-Prüfung im Rahmen der 3-jährlichen Arzneimittelüberprüfung zu einem bestimmten Resultat gelangt ist, heisst das nicht, dass eine nachfolgende, vertiefte WZW-Prüfung im Rahmen des HTA-Programms zum selben Resultat gelangen muss. Zudem verändern sich die Verhältnisse und die WZW-Prüfung ist stets aktuell zu halten.</p> <p>Die Empfehlungen der Leitlinien werden in einem Kapitel des HTA-Berichts zusammengefasst, aber nicht als Evidenz (-quelle) in Bezug auf die Wirksamkeit/Effizienz anerkannt.</p>
6.3 Netzwerk Schlaf Schweiz	<p>Wir möchten zusätzlich anmerken, dass ein vorheriger Schweizer HTA-Bericht aus dem Jahr 2022 (Beruhigende und schlaffördernde Medikamente zur Behandlung chronischer Schlafstörungen) ein Einsparpotenzial von bis zu Fr. 130 Mio über 5 Jahre identifiziert hat, aber bisher ohne Konsequenzen blieb. Die damals untersuchten Medikamente (Benzodiazepin-Derivate und Z-Drugs) werden weiterhin entgegen ihrer Swissmedic Zulassung und entgegen Empfehlungen der Leitlinien in der</p>	<p>Das BAG arbeitet momentan an der Umsetzung dieses HTAs.</p>

	<p>klinischen Praxis viel zu häufig langfristig eingesetzt. Und dies trotz erheblichen Sicherheitsrisiken für Patient:innen (wie z.B. die Entwicklung einer Medikamenten-Abhängigkeit). Es wäre deshalb zunächst zielführender, aufbauend auf diesem bestehenden Bericht geeignete Massnahmen zu ergreifen, um die Versorgung von Patient:innen mit Schlafstörungen zu verbessern und z.B. besseren Zugang zu den empfohlenen und wirksamen Therapiemethoden (z.B. die Kognitive Verhaltenstherapie für Insomnie und Innovationen) zu ermöglichen.</p>	
7.1 OM Pharma Suisse SA	<p>Nous constatons qu'aucun des médicaments mentionnés dans le protocole (Sedonium®, Dormiplant®, Hova®, Redormin®, Relaxane®) n'est indiqué pour les troubles anxieux selon les indications autorisées par Swissmedic (à l'exception de Relaxane pour l'anxiété liée aux examens), alors que le HTA en question se concentre sur l'évaluation des médicaments à base de valériane pour le traitement des symptômes d'anxiété (et de l'insomnie). Compte tenu de ces circonstances, la section du protocole relative à la population anxieuse (PICO 2, Tableau 3, page 7) n'est pas pertinente.</p> <p style="color: blue;">Wir stellen fest, dass keines der im Protokoll erwähnten Medikamente (Sedonium®, Dormiplant®, Hova®, Redormin®, Relaxane®) gemäss den von Swissmedic zugelassenen Indikationen für Angststörungen indiziert ist (mit Ausnahme von Relaxane für Prüfungsangst), während sich das betreffende HTA auf die Beurteilung von Baldrianpräparaten zur Behandlung von Angstsymptomen (und Schlaflosigkeit) konzentriert.</p> <p style="color: blue;">Angesichts dieser Umstände ist der Abschnitt des Protokolls, der sich auf die Angstpopulation bezieht (PICO 2, Tabelle 3, Seite 7), nicht relevant.</p>	<p>Die Indikationen wurden angepasst und entsprechen denen, die für die vergüteten baldrianhaltigen Arzneimittel in der Schweiz festgelegt wurden. Die ursprünglichen zwei PICOs wurden präzisiert und um zwei weitere ergänzt, sodass die Inhaltsstoffe der untersuchten Präparate nun genau der definierten Population entsprechen. Die Anpassungen dienen dazu, die in der Schweiz verwendeten Präparate und deren Inhaltsstoffe möglichst genau auf die Indikationen abzustimmen.</p>
7.2 OM Pharma Suisse SA	<p>Le terme utilisé dans le Tableau 1 à la page 4, "Indications des médicaments approuvés en Suisse", est du reste incorrect. En effet, ce tableau inclut des médicaments à base de valériane autorisés par Swissmedic, mais exclusivement remboursés par l'assurance obligatoire des soins. Si l'on considère les médicaments à base de valériane autorisés par Swissmedic, la liste des produits est beaucoup plus longue et des médicaments tels que Somnofor, Arkocaps, Valverde Schlaf, etc. devraient être ajoutés (autorisés par Swissmedic, mais non remboursés par l'assurance obligatoire des soins).</p> <p>Nonobstant ce qui précède, nous attirons toutefois l'attention de votre autorité que dans le cadre de la vérification de l'efficacité relative, seules les préparations remboursées comparables peuvent être prises en considération.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Titel von Tabelle 1 wurde korrigiert • Der Satz auf Seite 5 wurde korrigiert • In die Analyse werden nur vergütete Präparate und andere Technologien einbezogen, die in den angepassten PICOs als Komparatoren definiert sind. <p>Zur Aussage, dass bei der Überprüfung der relativen Wirksamkeit nur vergleichbare kassenpflichtige Präparate berücksichtigt werden dürfen, ist folgendes zu bemerken:</p> <p>Es ist zu unterscheiden zwischen Wirtschaftlichkeitsbeurteilung im Rahmen von Appraisal und Decision (inkl. SL-Verfügung bzw. EDI-Beschluss) und Wirksamkeitsabklärung im Rahmen des Assessment Teils (HTA-Bericht) per se.</p>

		<p>Der Assessment Teil des HTA-Programms betrifft die Sachverhaltsabklärung. Es handelt sich dabei um eine wissenschaftliche Analyse, die der objektiven, systematischen Darstellung der Evidenz dient. Hier können auch nicht zugelassene oder nicht vergütete Alternativen betrachtet werden, wenn sie medizinisch relevant sind. Dies dient dem Verständnis der relativen Wirksamkeit und des potenziellen Zusatznutzens der Therapie.</p> <p>Gestützt auf das Assessment erfolgen anschließend Appraisal und Decision. Der HTA-Bericht äussert sich zu diesen Fragen nicht. Appraisal und Decision sind im Unterschied zum Assessment kontextbezogene Bewertungen, welche die in der obligatorischen Krankenpflegeversicherung geltenden rechtlichen Rahmenbedingungen einzuhalten haben, wozu bei der Wirtschaftlichkeitsbeurteilung beispielsweise auch Artikel 34f Absatz 1 KLV gehört, wonach beim therapeutischen Quervergleich nach Artikel 65b Absatz 2 Buchstabe a KVV diejenigen Originalpräparate sowie Präparate mit bekanntem Wirkstoff, die nicht als Generika in der Spezialitätenliste aufgeführt sind, berücksichtigt werden, die zum Zeitpunkt der Überprüfung in der Spezialitätenliste aufgeführt sind und zur Behandlung derselben Krankheit eingesetzt werden.</p> <p>Wir befinden uns vorliegend in der Phase der Erarbeitung des HTA-Berichts.</p>
	<p>Par ailleurs, la phrase suivante à la page 5 est incorrecte : "Certains de ces médicaments nécessitent une ordonnance (par exemple, Redormin®, Relaxane®, Sedonium®, Valeriana Urtinkt), tandis que d'autres sont disponibles sans ordonnance (par exemple, Dormiplant®, Hova®)". En effet, tous les médicaments en question sont classifiés dans la catégorie de remise D et sont donc remis sans ordonnance.</p> <p>Finalement, pour ce qui concerne les points spécifiques excédant ce qui précède, nous nous référerons aux prises de position formulées par les associations représentatives de notre secteur.</p>	<p>Der in Tabelle 1 auf Seite 4 verwendete Begriff „Indikationen der in der Schweiz zugelassenen Medikamente“ ist im Übrigen nicht korrekt. In dieser Tabelle sind nämlich von Swissmedic zugelassene Baldrianmedikamente enthalten, die ausschliesslich von der obligatorischen Krankenpflegeversicherung erstattet werden. Betrachtet man die von Swissmedic zugelassenen Baldrianmedikamente, ist die Liste der Produkte viel länger und Medikamente wie Somnofor, Arkocaps, Valverde Schlaf usw. müssten hinzugefügt werden (die von Swissmedic zugelassen sind, aber nicht von der obligatorischen Krankenpflegeversicherung vergütet werden). Ungeachtet dessen weisen wir Ihre Behörde jedoch darauf hin, dass bei der Überprüfung der relativen Wirksamkeit nur vergleichbare kassenpflichtige Präparate berücksichtigt werden dürfen.</p>

	<p>Ausserdem ist der folgende Satz auf Seite 5 nicht korrekt: „Einige dieser Medikamente sind rezeptpflichtig (z. B. Redormin®, Relaxane®, Sedonium®, Valeriana Urtinkt), während andere rezeptfrei erhältlich sind (z. B. Dorimplant®, Hova®)“. Tatsächlich sind alle fraglichen Medikamente in die Abgabekategorie D eingestuft und werden daher rezeptfrei abgegeben.</p> <p>Was die darüberhinausgehenden spezifischen Punkte betrifft, verweisen wir auf die Stellungnahmen der repräsentativen Verbände unserer Branche.</p>	
8.1 santésuisse	<p>The procedure for a full HTA is presented well and transparently in the scoping report. We would like to make the following additional comments:</p> <p>Both indications manifest themselves in different forms. It would therefore be helpful to specify the exact diagnoses according to the ICD-10 classification. This specification could also be used analogously in the planned subgroup analysis on anxiety (different phobias, panic disorders, etc.).</p>	<p>The indications have been adjusted and are aligned with those established for the reimbursed valeren-containing drugs in Switzerland. Since various conditions can present these symptoms, we refrain from specifying particular diagnoses. If possible, subgroup analyses based on different manifestations of mental stress or test anxiety will be considered.</p>
8.2 santésuisse	<p>The place of use of valerian in the course of therapy (e.g. before, in parallel or after CBT etc.) should be known from the study. For a correct allocation, it is important to know whether valerian products are effective, e.g. as a substitute for benzodiazepines after unsuccessful CBT or whether they are used earlier and primarily before CBT (diagnosis according to ICD-10 not yet necessarily fulfilled). This knowledge can also be important in order to correctly categorise the social benefit / influence, among other things.</p>	<p>If this information is mentioned in the included studies, it will be reported in the results.</p>
8.3 santésuisse	<p>It is not clear from PICO 1 and 2 whether studies are also being searched for in which valerian is investigated in combination with other treatment options such as CBT and assessed separately. In any case, this would be very important and should be considered.</p>	<p>Combination therapies are not within the scope of this HTA.</p>
8.4 santésuisse	<p>The relevant questions on the economic evidence of medicines containing valerian are addressed in the HTA Protocol. The procedure and criteria for the selection of studies can be traced. This assessment is made from the perspective of the healthcare payers, which is very much welcomed by santésuisse.</p>	<p>Thank you for your feedback.</p>
9.1 SAPhW	<p>Es gibt erhebliche sachliche Mängel:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die HMPC-Monographie der EMA zu Baldrian wird weder berücksichtigt noch erwähnt, obwohl sie die wissenschaftliche Literatur und klinische Erfahrung im europäischen Raum abbildet. HMPC-Monographien werden von der EMA bei positivem Nutzen-Risikoverhältnis verabschiedet. Die Monographie zu Baldrian ist grundlegender Bestandteil aller Zulassungen von SL-gelisteten Baldrian-Präparaten, neben den Präparate-spezifischen Unterlagen. Extraktherstellung (Extraktionsmittel, DEV) und Indikationsansprüche leiten sich von der 	<p>Die Suchstrategie wurde wie folgt angepasst: RCTs werden zur Bewertung der Efficacy herangezogen, während nicht randomisierte kontrollierte Studien und kontrollierte Beobachtungsstudien zur Einschätzung der Effectiveness verwendet werden. Die Ergebnisse aus unkontrollierten Beobachtungsstudien (einschließlich Fallstudien), die in systematischen Literatursuchen und in den Monografien enthalten sind, werden zusammengefasst und sowohl in die Diskussion als auch in die Bewertung der ELSO Aspekte einfließen.</p>

	entsprechenden HMPC-Monographie ab, resp. der Monographien bei Kombipräparaten.	
9.2 SAPhW	2. Im HTA-Dokument werden die SL-Präparate simplifiziert mit Baldrian gleichgesetzt. Dabei handelt es sich bei einigen um Kombipräparate, deren Indikationen nicht allein von Baldrian abgeleitet werden können. Zudem sind Angststörungen weder in der HMPC-Monographie noch in den Indikationsansprüchen der Präparate aufgeführt.	Um die verschiedenen Gruppen von BHAM abzubilden, wurden nun 4 PICOs definiert. Ein PICO analysiert Baldrian als Monotherapie. Die anderen drei PICOs untersuchen Kombinationspräparate. Die Indikationen wurden angepasst und entsprechen denen, die für die vergüteten baldrianhaltigen Arzneimittel in der Schweiz festgelegt wurden.
9.3 SAPhW	3. Die zur Risikobeurteilung referenzierte Literatur ist wenig stichhaltig und sollte fachlich kritisch eingordnet werden. So sind z.B. die in Ref. 43 zusammengestellten Publikationen zu Baldrian entweder Einzelfallbeschreibungen mit in der Schweiz nicht zugelassenen Präparaten, resp. es fehlen genauere Angaben zu dem inkriminierten Produkt. In Ref. 43 stehen zudem völlig unsinnige Statements, mit denen ein Risiko suggeriert wird, wie z.B. «Valproic acid is a derivative of valeric acid» (!). Die Analyse der schweizerischen Pharmakovigilanz-Daten ist sinnvoller.	Es wurden keine Meldungen zu unerwünschten Wirkungen von baldrianhaltigen Arzneimitteln durch Swissmedic-Pharmacovigilance rapportiert. Der entsprechende Satz wurde daher basierend auf den in der Fachinformation aufgeführten Nebenwirkungen der vergüteten Arzneimittel angepasst.
9.4 SAPhW	4. Die vom BAG definierte Suchstrategie (Appendix) schliesst eine grosse Zahl an Keywords ein, die in dem Kontext unpassend oder falsch sind, wie z.B. alle aufgeführten Baldrian-Arten (ausser Valeriana officinalis) sowie Baldrian-Produkte, welche homöopathische Präparate oder Food Supplements sind. Mit dieser Suchstrategie wird die Analyse der klinischen Evidenz und die Kosten/Nutzen-Analyse völlig verzerrt.	Die Suchstrategie wurde nun angepasst und umfasst Baldrian-Extrakte sowie baldrianhaltige Extrakte, die mit den in der Schweiz erstatteten Präparaten vergleichbar sind. Homöopathika und Nahrungsergänzungsmittel wurden dabei ausgeschlossen.
9.5 SAPhW	5. Es ist unklar, wie genau die Kosten/Nutzen-Analyse durchgeführt werden soll. Die Beschreibung ist umfassend in Bezug auf die verwendeten Datenquellen und die allgemeine Vorgehensweise, wobei bei den Outcomes der Einbezug von LYs, QALYs und DALYs bei Baldrian-Präparaten unsinnig ist. Gravierend ist das Fehlen von konkreten methodischen Angaben zur Modellierung, was für eine transparente und nachvollziehbare Analyse entscheidend ist, wie fehlende Spezifikation des Rechenmodells, unklare Struktur des Modells, unspezifische Angaben zu Sensitivitätsanalysen, fehlende Operationalisierung der Substitutionswirkungen, unspezifische Berücksichtigung von gesundheitlichen Auswirkungen.	Es wird keine Kosten-Nutzen-Analyse speziell für die Schweiz durchgeführt, sondern ausschliesslich eine Budget-Impact-Analyse, deren Methodik im HTA-Bericht ausführlich beschrieben wird. Ergänzend wird eine systematische Literaturrecherche zu gesundheitsökonomischen Evaluationen (z. B. Kosten-Nutzwert-, Kosten-Wirksamkeits-, Kosten-Nutzen- und Kostenminimierungsanalysen) durchgeführt. Wirtschaftliche Endpunkte wie der ICER, die Gesamtkosten pro Behandlungsgruppe, inkrementelle Kosten sowie Gesamteffekte und inkrementelle Effekte werden extrahiert und zusammengefasst. Zudem können relevante Informationen zu den eingesetzten gesundheitsökonomischen Modellen als Grundlage für das Design der Budget-Impact-Analyse herangezogen werden.
9.6 SAPhW	6. SL-Baldrianpräparate werden häufig in Kliniken eingesetzt, z.B. Universitäts- und Kantonsspitalern, Alters- und Pflegeheimen bei älteren Patient/innen als gut verträgliche Alternativen zu Benzodiazepinen oder Z-Drugs. Der im HTA-Dokument angesprochene Umsatzanstieg dürfte auf die gute klinische Erfahrung der verordnenden Ärzte zurückzuführen sein. Pharmakovigilanz-Daten aus der Schweiz unterstreichen die gute Verträglichkeit. 7. Sollten die Präparate nicht mehr erstattet und gewissen Patienten/innen wegen Sturz- und anderen bekannten Risiken keine Benzodiazepine etc. gegeben werden können, stellt sich die Frage nach möglichen	Die Rückmeldung wird zur Kenntnis genommen. Die Rückmeldung wird zur Kenntnis genommen.

	<p>therapeutischen Alternativen. Hier kämen höchstens Melatonin oder Orexin-Antagonisten in Frage. Wirksamkeit von Melatonin wird kontrovers beurteilt bei bekannten adversen Effekten, für Orexin-Antagonisten sind mehr Sicherheitsdaten aus dem klinischen Alltag wünschenswert. Melatonin oder Orexin-Antagonisten sind nicht SL-gelistet, die Therapiekosten bei Melatonin vergleichbar, bei Orexin-Antagonisten deutlich höher.</p> <p>Ein HTA-Verfahren wie für synthetische Wirkstoffe ist im Falle der Phytopharmaaka nicht adäquat aufgrund der abweichenden Zulassungsverfahren. Die langjährige Erfahrung mit Baldrianpräparaten in der Praxis ist positiv. Streichung von der SL-Liste wäre eine Einschränkung der Therapieoptionen bei älteren Patient/innen.</p>	<p>Der Assessment Teil (HTA-Bericht) des HTA-Programms betrifft die Sachverhaltsabklärung. Gestützt darauf erfolgen anschliessend Appraisal und Decision. Der HTA-Bericht äussert sich dazu nicht. Ob die Leistungsvoraussetzungen als erfüllt zu beurteilen sind, wird sich erst in der Phase von Appraisal und Decision zeigen, in deren Rahmen den Besonderheiten der Phytopharmaaka angemessen Rechnung getragen wird, was auch im Rahmen des Assessments der Fall ist. Das Resultat der Überprüfung lässt sich nicht vorwegnehmen.</p>
10.1 Schwabe Pharma AG	<p>3. Technology/ Selected Valeren products: Research question should only consider extracts from the roots of <i>V.officinalis</i> (only species included in Ph.Helv.) authorized in Switzerland with approved indications. Exclude other valeren species. Extracts are characterized by their extraction solvent and drug extract ratio (DER). All except valeren tincture are dry extracts. Herbal medicinal products can be further characterized by whether valeren extract is quantitatively their main component and whether the extracts are compliant with 'well-established use' monographs of the HMPc either on valeren root (EMA/HMPc/150848/2015) or the combination of valeren root and hops (EMA/HMPc/327107/2017) regarding their indications and posologies. HMPc-monograph-compliant preparations containing valeren extract as main component can be evaluated together based on studies with valeren extracts and studies supporting the respective combination. Products with other composition or indications should be evaluated separately.</p>	<p>The search terms have been refined to include only interventions using extracts from the roots of <i>Valeriana officinalis</i>, products reimbursed in Switzerland, or those with identical ingredients. The PICOs have also been adjusted accordingly.</p> <p>Regarding study design, RCTs will be included to assess efficacy, while non-randomized controlled trials and controlled observational studies will be considered for evaluating effectiveness. Findings from uncontrolled studies identified through other systematic reviews and in the monographs, will be summarized and discussed in the discussion section and in the context of the ELSO domains.</p>
10.2 Schwabe Pharma AG	<p>4. PICO:</p> <p>All preparations belong to the ATC category "hypnotics and sedatives" (N05CM09 or N05CX) and are reimbursed for their authorized indications. However, none of them is categorized as anxiolytic (N05B). Therefore, it is not justified to request evidence from RCTs for ICD-10 anxiety disorders as prerequisite for further reimbursement since the preparations are neither approved for anxiety disorders nor reimbursed for these. The cited meta-analyses on anxiety (Zhang et al.,etc) are not transferable to European authorization requirements. Since not approved, the indication "anxiety" shall be excluded.</p> <p>Only evidence for the approved indications sleep disorders and improvement of the symptoms restlessness/ nervous tension which may be related to the insomnia itself and/ or mental stress should be evaluated.</p>	<p>The indications have been revised to align with those approved for valeren-containing medicinal products that are eligible for reimbursement in Switzerland. This PICOs are now:</p> <p>PICO 1: Valeren alone in patients with symptoms of insomnia</p> <p>PICO 2: Valeren in combination with lemon balm or hops in patients with symptoms of insomnia</p> <p>PICO 3: Valeren in combination with lemon balm or hops in patients with symptoms of mental stress</p> <p>PICO 4: Valeren in combination with lemon balm, passionflower and butterbur in patients with symptoms of test anxiety</p>

	If the preferable CBTI is unavailable, pharmacotherapy with benzodiazepines or BZRA, or longer term off label treatment with sedative antidepressants is recommended by guidelines despite the safety issues of these medicines. Phytotherapeutic options are for good reason widely accepted in Switzerland as low-threshold option for relief of insomnia with a more favorable safety profile. 6.Methodology: The PICO regarding anxiety should be omitted.	
10.3 Schwabe Pharma AG	Only include comparators 'Other herbal medications' authorized in Switzerland having same or very similar indications. Exclude homeopathics or food supplements.	Homeopathics or food supplement have been excluded from the search terms.
10.4 Schwabe Pharma AG	The safety evaluation should consider only the labelled side effects of the authorized products. Neither headache, dizziness, sedation nor hepatotoxicity are side effects of the above valerian extracts. Adverse events of synthetic comparator drugs (benzodiazepines,BZRA) should be evaluated and fatigue, somnolence, dizziness, muscle weakness, falls, psychiatric disorders, reduced attention, cognitive problems, rebound insomnia, tolerance and withdrawal be included.	We will consider the side effects investigated in the included studies. The examples in the PICOs have been adjusted to reflect some of the labelled side effects.
10.5 Schwabe Pharma AG	6.1.3.3 Data analysis and synthesis: For continuous outcomes, weighted standardised mean differences should be used. In meta-analyses with few studies the prediction interval can become very wide making it less informative. The use of I^2 may be better.	For continuous outcomes weighted mean difference is used when the studies measured the outcome using the same measurement instrument. Weighted standardised mean differences is used if the studies measured the same outcome but with different measurement instruments. We will calculate weighted mean difference or weighted standardised mean differences depending on whether the included studies report outcomes using the same or different measurement scales. This information has been added to the protocol. When the number of studies is limited, heterogeneity measures such as Tau square are also subject to considerable uncertainty. Prediction intervals will only be calculated if enough studies are available.
10.6 Schwabe Pharma AG	6.2 Economic evidence/ 6.2.4.3 Comparator potential: Consider the costs and lost productivity -of untreated sleep disorders with risk of chronicification, comorbidities -related to safety issues of benzodiazepines/BZRA, e.g. sedation and asthenia with risk of falls/accidents and drug dependence. Real World evidence on efficacy and safety should be considered.	Productivity losses are not considered, as the health care payer perspective is the relevant one for decision making (see operationalisation of the criteria "effectiveness, appropriateness and economic efficiency"). The efficacy, effectiveness and safety results of no treatment or benzodiazepines reported in the included studies will be incorporated in the budget impact analysis.
10.7 Schwabe Pharma AG	9. Appendices /Literature searches: Delete other valerian species than <i>V. officinalis</i> . Include proprietary names of the respective extracts in the search (Li 156, Ze 91019, Ze 185, WS 1014). Searches should identify all types of clinical studies. Remove restriction to RCTs since older studies not indexed properly may be overlooked. To capture relevant studies synonyms such as Euvegal, Calmiprant, Nervikan, Plantival, Sandrin, Vivisoft should be included.	The search terms have been refined to include only interventions using extracts from the roots of <i>Valeriana officinalis</i> , products reimbursed in Switzerland, or those with identical ingredients, including the respective proprietary names. Regarding study design, RCTs will be included to assess efficacy, while non-randomized controlled trials and controlled observational studies will be considered for evaluating effectiveness. Findings from uncontrolled studies identified through other systematic reviews and in the monographs, will be summarized

		and discussed in the discussion section and in the context of the ELSO domains.
11 Schweizerische Apothekerverband pharmaSuisse	Der Schweizerische Apothekerverband pharmaSuisse schliesst sich der Stellungnahme der Schweizerischen Akademie der Pharmazeutischen Wissenschaften SAPhW an.	Siehe Rückmeldung zu SH 9
12 Schweizerische Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie SGPP	<p>Metaanalysen kontrollierter Studien zu den Effekten von Baldrian bei der Behandlung von Angstsymptomen und Insomnie liefern heterogene Resultate (1, 2).</p> <p>Die erheblichen methodischen Unterschiede zwischen den einzelnen Studien erschweren oder verunmöglichen eine übergeordnete Interpretation der Studienresultate. Ein zentrales Problem liegt darin, dass unter dem Begriff „Baldrian“ unterschiedliche Extrakte subsummiert werden, welche jedoch zum Teil sehr unterschiedliche Zusammensetzungen und molekulare Bestandteile aufweisen. Diese Unterschiede sind u.a. auf variierten Extrahierungsmethoden zurückzuführen (3).</p> <p>Dies betrifft sowohl Studien zur Behandlung von Angststörungen als auch solche zu Schlafstörungen.</p> <p>Aus Sicht der SGPP sollten durch die OKP ausschliesslich Medikamente finanziert werden, deren Wirksamkeit durch kontrollierte Studien evidenzbasiert nachgewiesen wurde. Im Fall von Baldrian-haltigen Medikamenten sollte eine Zulassung oder Einstufung als SL-Medikament nur auf Grundlage randomisierter, placebokontrollierter Studien erfolgen, die den jeweiligen Extrakt untersuchen; dabei ist jede Extraktvariante individuell zu bewerten.</p> <p>1. Zhang W, Yan Y, Wu Y, Yang H, Zhu P, Yan F, et al. Medicinal herbs for the treatment of anxiety: A systematic review and network meta-analysis. <i>Pharmacol Res.</i> 2022;179:106204. 2. Fernandez-San-Martin MI, Masa-Font R, Palacios-Soler L, Sancho-Gomez P, Calbo-Caldentey C, Flores-Mateo G. Effectiveness of Valerian on insomnia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. <i>Sleep Med.</i> 2010;11(6):505-11. 3. Shinjyo N, Waddell G, Green J. Valerian Root in Treating Sleep Problems and Associated Disorders-A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>J Evid Based Integr Med.</i> 2020;25:2515690x20967323.</p>	<p>Die Suchstrategie wurde wie folgt angepasst: RCTs werden zur Bewertung der Efficacy herangezogen, während nicht randomisierte kontrollierte Studien und kontrollierte Beobachtungsstudien zur Einschätzung der Effectiveness verwendet werden. Die Ergebnisse aus unkontrollierten Beobachtungsstudien (einschliesslich Fallstudien), die in systematischen Literatursuchen und in den Monografien enthalten sind, werden zusammengefasst und sowohl in die Diskussion als auch in die Bewertung der ELSO Aspekte einfließen.</p>
13.1 Schweizerische Medizinische Gesellschaft für Phytotherapie SMGP	Als Fachgesellschaft konstatieren wir im vorliegenden HTA-Protokoll schwerwiegende Mängel. Das Protokoll bezieht sich nicht ausschliesslich auf die von Swissmedic zugelassenen Anwendungsgebiete der zu beurteilenden pflanzlichen Arzneimittel. Insbesondere gehören Angststörungen nicht zu Zubereitungen aus Valeriana officinalis, wie sie in der Schweiz und auch in Europa zugelassen sind. Angststörungen sind von dieser HTA-Analyse auszuschliessen. Die dazu vorliegenden Publikationen mit Baldrian sind der experimentellen Forschung zuzuordnen.	<p>Die Indikationen wurden angepasst und entsprechen denen, die für die vergüteten baldrianhaltigen Arzneimittel in der Schweiz festgelegt wurden.</p> <p>Die Indikationen sind nun Schlafstörungen, mentaler Stress und Prüfungsangst. Die PICOs und der Titel des HTAs wurden entsprechend angepasst.</p>

13.2 Schweizerische Medizinische Gesellschaft für Phytotherapie SMGP	Auch nicht in einen aktuellen HTA gehören Daten zu anderen Baldrian-Arten wie V. mexicana, V. wallichii, V. edulis und V. jatamansi. Diese sind nicht Bestandteil der europäischen Phytotherapie.	Die Suchstrategie wurde nun angepasst und umfasst Baldrian-Extrakte sowie baldrianhaltige Extrakte, die mit den in der Schweiz erstatteten Präparaten vergleichbar sind.
13.3 Schweizerische Medizinische Gesellschaft für Phytotherapie SMGP	<p>Es gibt dazu keine Monographien, einzig Valerianae radix aus V. officinalis ist als Ausgangs- und Wirkstoff für pflanzlicher Arzneimittel in der Europäischen Pharmakopöe anerkannt. Die vom HMPC erstellte «EU herbal monograph on V. officinalis radix and Humulus lupulus flos» muss zwingend Eingang in das HTA-Protokoll finden. Denn hier finden sich umfangreiche Arbeiten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Baldrian, wie sie nun im Rahmen des HTA neu erfasst werden sollen. Die in die SL aufgenommenen Produkte Redormin, Hova und Sedonium erfüllen die Vorgaben des HMPC für «well-established use» als «HMP for the relief of mild nervous tension and sleep disorders». Dies bedeutet, dass das HMPC diese Anwendungsgebiete als klinisch belegt erachtet. Auch wurde eine Literaturanalyse zu toxikologischen Daten vorgenommen. In den Monographien gibt es keine Hinweise auf gewichtige unerwünschte Effekte.</p> <p>Zur Beurteilung etwa der Lebertoxizität sind Referenzen wie 43) wenig geeignet, da vielfach nicht klar ist, wie die darin beschriebenen Baldrian-Zubereitungen angewendet und wie sie hergestellt wurden. Solche Analysen sind strikt auf die in der SL enthaltenen Produkte zu fokussieren. Allenfalls sind anerkannte Pharmacovigilanzsysteme, zB. der Swissmedic, zu konsultieren.</p> <p>Im Rahmen der Literatursuche ist der Stellenwert von Resultaten, die sich aus nicht als Arzneimittel zugelassenen Produkten sowie aus Produkten der Homöopathie und anthroposophischer Medizin ergeben, dahingehend sorgfältig zu evaluieren, ob eine Ähnlichkeit mit den in der SL enthalten Produkten besteht. Ohne diesen Vergleich sind die Resultate wertlos.</p>	<p>Die Suchstrategie wurde wie folgt angepasst: RCTs werden zur Bewertung der Wirksamkeit Efficacy herangezogen, während nicht randomisierte Studien und kontrollierte Beobachtungsstudien zur Einschätzung der Effectiveness verwendet werden. Die Ergebnisse aus unkontrollierten Beobachtungsstudien (einschliesslich Fallstudien), die in systematischen Literatursuchen und in den Monografien enthalten sind, werden zusammengefasst und sowohl in die Diskussion als auch in die Bewertung der ELSO Aspekte einfließen.</p> <p>Es wurden keine Meldungen zu unerwünschten Wirkungen von baldrianhaltigen Arzneimitteln durch Swissmedic-Pharmacovigilance rapportiert. Der entsprechende Abschnitt wurde daher basierend auf den in der Fachinformation aufgeführten Nebenwirkungen der vergüteten Arzneimittel angepasst.</p> <p>Die Suchstrategie wurde angepasst und umfasst Baldrian-Extrakte sowie baldrianhaltige Extrakte, die mit den in der Schweiz erstatteten Präparaten vergleichbar sind. Homöopathika und Nahrungsergänzungsmittel wurden dabei ausgeschlossen.</p>
13.4 Schweizerische Medizinische Gesellschaft für Phytotherapie SMGP	Auch sind Kombinationen mit anderen als den im HTA genannten Drogen von untergeordneter Bedeutung, da es schwierig sein wird, den Anteil des Baldrians an den beobachteten Effekten zu beurteilen.	Wir beschränken uns in diesem HTA auf die Kombinationspräparate, die mit den in der Schweiz zugelassenen Präparaten vergleichbar sind. Die PICOs wurden entsprechend angepasst: PICO 1 analysiert Baldrian als Monotherapie, PICO 2 und 3 Baldrian in Kombination mit Melisse oder Hopfen und PICO 4 Baldrian in Kombination mit Hopfen, Passionsblume und Pestwurz.
13.5 Schweizerische Medizinische Gesellschaft für Phytotherapie SMGP	In den Richtlinien der Schlafgesellschaften ist Baldrian als First-Line-Therapie (7,8) bisher nicht vorgesehen. Dies hat mit einer engen Interpretation der «EBM» zu tun, die nur ausgedehnte klinische Studien als Wirksamkeitsnachweis zulässt und übersieht, dass auch Daten kleinerer Studien und insbesondere auch Expertenmeinungen mit einzubeziehen wären. Baldrian-Zubereitungen haben eine andere Entwicklungsgeschichte hinter sich als chemisch-synthetische Arzneimittel, auf die das Konzept des HTA zugeschnitten ist. Bei Tagestherapiekosten von rund einem Franken erscheint es logisch, dass nur beschränkt Mittel generiert werden können für klinische	<p>Die HTA-Abteilung hat eine externe Anfrage zur Bewertung der Evidenz zu Baldrianextrakten erhalten. Das BAG hielt das Thema für HTA-geeignet und beauftragte die HTA-Sektion mit der Erstellung des Berichts.</p> <p>Der Bericht wird eine von mehreren Informationsquellen sein, die der Eidgenössischen Kommission für Arzneimittel (EAK) vorgelegt werden, die eine Empfehlung zur Kostenübernahme (Appraisal) formuliert. Inwieweit dieses Appraisal auf dem HTA-Bericht basiert, ist nicht bekannt. Die HTA-Sektion ist nicht am Appraisalprozess beteiligt.</p>

	<p>Studien. Dies ist zu berücksichtigen, weshalb den in Kapitel 6 vorgesehenen Beurteilungen ein grosses Gewicht zukommen wird. Bei einer Inzidenz von 30 % sind niederschwellige, nebenwirkungsarme Arzneimittel aus therapeutischer Sicht eine Notwendigkeit. Deshalb braucht es für den HTA ein Expertengremium, das Erfahrungen aus dem Bereich der Arzneimittelzulassung und aus der Anwendungspraxis einbringen kann. Dass dies im bisherigen Gremium der Fall war, lässt sich aus dem HTA-Protokoll nicht ableiten. Dieses zeigt die weit verbreiteten Mängel bei der Beurteilung pflanzlicher Arzneimittel. Gundsätzlich stellt sich die Frage, ob ein HTA das geeignete Instrument für die Beurteilung von Baldrian-Präparaten nach den WZW-Kriterien ist.</p>	<p>Zur Information: Im Rahmen des HTA-Prozesses wird zweimal eine Gutachter-/Expertengruppe konsultiert (Protokoll- und HTA-Phase). Die Gutachtergruppe besteht aus Experten in allen für das Thema relevanten Bereichen (Kliniker, Phytotherapieexperten, Methodiker, Gesundheitsökonomen). In der HTA-Berichtsphase werden auch noch zusätzlich Phytotherapie-Experten involviert.</p>
14.1 Schweizerische Verband für komplementärmedizinische Arzneimittel SVKH	<p>Der Schweizerische Verband für komplementärmedizinische Heilmittel SVKH bedankt sich für die Möglichkeit, zum HTA-Protokoll Baldrian Stellung zu beziehen. Das KVG sieht in Art. 32 die periodische Überprüfung aller Leistungen der Grundversicherung vor. Der Grundsatz der Überprüfung ist unbestritten. Zu prüfen ist:</p> <ul style="list-style-type: none"> c. welche Verfahren für Komplementär- und Phytoarzneimittel KPA geeignet sind. d. ob die Voraussetzungen für eine sachliche und objektive Bewertung der untersuchten Arzneimittel gegeben sind. <p>Zu Punkt a ist festzustellen, dass HTAs primär für neue Technologien vorgesehen sind. Punkt b. ist in Bezug auf die Besonderheiten von KPA klar zu verneinen.</p> <p>Damit HTAs nach im Voraus bekannten, sachlichen und objektiven Kriterien durchgeführt (Assessment) und beurteilt (Appraisal) werden können, müssen diese Kriterien zwingend vorgängig definiert werden. Solange diese fehlen, ist der Ermessensspielraum der HTA-Auftragnehmer, des BAG und der EAK so gross, dass Fehlinterpretationen zu befürchten sind.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Das HTA-Programm ist keineswegs nur auf neue Technologien anzuwenden. Es steht im Zeichen der Grundsätze des KVG. - Kein Kriterium für die Durchführung eines HTA ist, ob die Voraussetzungen für eine sachliche und objektive Bewertung der untersuchten Arzneimittel gegeben sind. Genau das wird unter anderem mittels HTA untersucht. - Die Gefahr von Fehlinformationen ist viel grösser, wenn kein HTA vorliegt. Mit HTA besteht eine fundiertere Grundlage für Appraisal und Decision.
14.2 Schweizerische Verband für komplementärmedizinische Arzneimittel SVKH	<p>Forderungen</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Der SVKH fordert das BAG dringend auf, die laufenden HTAs zurückzustellen, bis die notwendigen Grundlagen für die Durchführung und Bewertung von HTAs geschaffen worden sind. 2. Der SVKH fordert angemessene fachliche Kompetenz der HTA-Expertinnen und -experten in der Beurteilung von KPA sowie Kenntnisse des nationalen regulatorischen Umfelds. 3. Aufgrund der ungenügenden Expertise der Mitglieder der EAK in Sachen KPA fordert der SVKH, dass das Appraisal von KPA-Experten reviewt wird und die Bewertung der EAK zur Verfügung gestellt wird. <p>Vorschlag</p> <p>Das BAG setzt gemischte Expertengruppen (Fachexperten, Ökonomen, Wissenschaft, Verwaltung) für folgende Aufgaben ein:</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Die notwendigen Grundlagen für die Durchführung und Bewertung von HTAs sind seit langem geschaffen und in Anwendung. - Die Sistierung von HTAs ohne sachliche Gründe wäre rechtswidrig. - Die HTA-Expertinnen und -experten verfügen über angemessene fachliche Kompetenz in der Beurteilung von KPA. - Die Forderung nach Kenntnis des nationalen regulatorischen Umfelds ist unberechtigt. Die HTA-Expertinnen und -experten sind der HTA-Wissenschaft verpflichtet und haben vom nationalen regulatorischen Umfeld unbeeinflusst zu bleiben. - Die EAK ist die gesetzlich für das Appraisal vorgesehene Behörde. Es ist an ihr zu entscheiden, inwiefern sie bei ihrer Arbeit Dritte bezieht. Zudem sind in der EAK gemäss Art. 37e KVV zwei Mitglieder der Komplementärmedizin vertreten. <p>Der Vorschlag wird zur Kenntnis genommen.</p>

	<p>- Kriterien für Assessment und Appraisal von HTAs für Allopathika und KPAs definieren</p> <p>- Kriterien für die Aufnahme von KPA in SL gemäss HMG Art. 14, 14a und 15 festlegen und in KVV/KLV aufnehmen. Der SVKH hat dem BAG bereits 2017 einen Vorschlag unterbreitet, der nicht umgesetzt wurde.</p>	
14.3 Schweizerische Verband für komplementärmedizinische Arzneimittel SVKH	<p>Medizinische Kosten</p> <p>Gemäss den HTA-Protokollen sind die medizinischen Kosten zu bewerten. Die Einsparungen sind in Relation zu setzen zu den Kosten der substituierten Arzneimittel und zu den Kosten der Nichtbehandlung (Folgekosten einer allfälligen Chronifizierung).</p> <p>Objektiven Vergleich mit Alternativen sicherstellen</p> <p>Absolute Kosten sagen wenig über die Kosteneffektivität oder das Kosten-Nutzen-Verhältnis aus. Zu den medizinischen Kosten gehören auch die Tagestherapiekosten, das Outcome im Verhältnis zu den UAW (Nebenwirkungen, Interaktionen, Sicherheits- und Abhängigkeitspotenzial, Folgekosten der UAW etc.). Die verschiedenen zur Verfügung stehenden Arzneimittel im gleichen Indikationskreis in der SL, sind miteinander zu vergleichen und zu bewerten.</p>	<p>Die Einsparungen sowie potenziellen Zusatzkosten durch die Substitution der vergüteten Baldrian-haltigen Arzneimittel mit anderen Behandlungen oder durch keine Behandlung werden in der Budget-Impact-Analyse berücksichtigt, deren Methodik im HTA-Bericht ausführlich beschrieben wird. Dabei werden nur Alternativbehandlungen berücksichtigt, die in der Schweiz vergütet werden. Ein direkter Vergleich der vergüteten Baldrian-haltigen Arzneimittel untereinander erfolgt jedoch nicht. Das Kosten-Nutzen-Verhältnis aus internationalen Studien wird zusammengefasst, jedoch nicht auf die Schweiz übertragen.</p>
14.4 Schweizerische Verband für komplementärmedizinische Arzneimittel SVKH	<p>Weitere Kriterien</p> <p>Das Wirkprinzip und die Verträglichkeit eines pflanzlichen Vielstoffgemisches kann kaum mit chemischen Allopathika verglichen werden. Ein Vergleich von Phytopräparaten mit Homöopathika und Nahrungsergänzungsmitteln NEM - wie im HTA vorgeschlagen - ist unhaltbar. Homöopathika haben kein vergleichbares Wirkprinzip, NEM überhaupt keines.</p>	<p>Die Suchstrategie wurde nun angepasst und umfasst Baldrian-Extrakte sowie baldrianhaltige Extrakte, die mit den in der Schweiz erstatteten Präparaten vergleichbar sind. Homöopathika und Nahrungsergänzungsmittel wurden dabei ausgeschlossen.</p>
14.5 Schweizerische Verband für komplementärmedizinische Arzneimittel SVKH	<p>Spezifika Baldrian (Auswahl)</p> <p>- Das BAG führt ein HTA zu Baldrian durch, obwohl sich die EAK dagegen ausgesprochen hat.</p>	<p>Externe Themeneingaben wurden bisher der ELGK und der EAK vorgelegt und die daraus resultierenden Empfehlungen aufgrund der Abstimmungsresultate berücksichtigt bei der Themenwahl. Zudem sei an dieser Stelle daran erinnert, dass diese ausserparlamentarischen Kommissionen eine beratende Funktion haben. Der Entscheid zur Auswahl eines Themas wird nicht in diesen Kommissionen gefällt.</p>
14.6 Schweizerische Verband für komplementärmedizinische Arzneimittel SVKH	<p>- Das Kapitel zu Angststörungen ist zu streichen, da Baldrian-Präparate nicht für die Behandlung von Angststörungen zugelassen ist.</p> <p>- Die Aussage zur Verschreibungspflicht ausgewählter Präparate ist nicht korrekt und ist zu streichen.</p> <p>- In der Schweiz sind Baldrian-Arzneimittel mit einer Dosierung von 120 mg/Tag und 240 mg/Tag verfügbar. Die Dosierung von 240 mg/Tag fehlt im HTA-Protokoll und ist zu ergänzen.</p> <p>Die Bezeichnung von Baldrian-Präparaten als «Lifestyle-Drugs» ist inakzeptabel, da eine von Swissmedic bewilligte Indikation (Einschlaf- und Schlafstörungen) vorliegt.</p> <p>Schlafstörungen oder Beschwerden psychosomatischen Ursprungs mit einem Phytotherapeutikum zu behandeln ist weit sinnvoller, als ein Benzodiazepin einzusetzen, das zu Abhängigkeiten führt.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Die Indikationen wurden angepasst und entsprechen denen, die für die erstattungsfähigen baldrianhaltigen Arzneimittel in der Schweiz festgelegt wurden. Das Kapitel zu Angststörungen und die PICOs wurden dementsprechend angepasst. • Die Aussage zur Verschreibungspflicht wurde korrigiert • Da die Dosierung von der Form und dem spezifischen Produkt abhängt, wird sie im Protokoll nicht erwähnt. • Die Bezeichnung von Baldrian-Präparaten als «Lifestyle-Drugs» wurde entfernt • Die Alternativbehandlungen und deren Nebenwirkungen werden aus allen Perspektiven im HTA-Bericht berücksichtigt.

15.1 SGAIM/SSMIG	<p>La SGAIM souhaite faire les remarques suivantes à ce protocole.</p> <p>-Il existe d'importants efforts pour réduire la prescription de certaines classes de médicaments pour améliorer le sommeil dont les effets secondaires sont importants comme notamment les Z-drugs et les benzodiazépines (voir par exemple les recommandations de smartermedicine.ch). Prévoir d'analyser l'effet de ces substances comme comparateur est probablement superflu.</p> <p>Die SGAIM möchte zu diesem Protokoll folgende Anmerkungen machen.</p> <p>-Es gibt grosse Anstrengungen, die Verschreibung bestimmter Klassen von Schlafmitteln mit erheblichen Nebenwirkungen, wie insbesondere Z-Drugs und Benzodiazepine, zu reduzieren (siehe z.B. die Empfehlungen von smartermedicine.ch). Eine Analyse der Wirkung dieser Substanzen als Komparator vorzusehen, ist wahrscheinlich überflüssig.</p>	<p>Obwohl es zu begrüssen ist, dass versucht wird, bestimmte Klassen von Schlafmitteln mit erheblichen Nebenwirkungen, zu reduzieren, sind diese Medikamente in diesem HTA trotzdem geeignete Komparatoren für Baldrian-haltige Medikamente.</p>
15.2 SGAIM/SSMIG	<p>-Une évaluation comparative avec la CBT est prévue. Il sera nécessaire que les auteurs de la revue tiennent compte dans leur analyse du manque important de thérapeutes formés en CBT, donc d'un accès à la CBT très limité en Suisse.</p> <p>-Eine vergleichende Bewertung mit CBT ist vorgesehen. Es wird notwendig sein, dass die Autoren des Reviews bei ihrer Analyse den erheblichen Mangel an ausgebildeten CBT-Therapeuten und damit den sehr begrenzten Zugang zu CBT in der Schweiz berücksichtigen.</p>	<p>Diese Tatsache wird unter der ELSO Domäne berücksichtigt.</p>
15.3 SGAIM/SSMIG	<p>-Les experts consultés pour ce protocole sont des médecins spécialistes en psychiatrie et en neurologie. La majeure partie des troubles du sommeil et de l'anxiété sont pris en charge par des médecins internistes généralistes, qui devraient aussi être intégrés dans les experts choisis lors de cet HTA.</p> <p>-Die für dieses Protokoll konsultierten Experten sind Fachärzte für Psychiatrie und Neurologie. Der Großteil der Schlaf- und Angststörungen wird von Allgemeininternisten behandelt, die auch in die bei diesem HTA ausgewählten Experten einbezogen werden sollten.</p>	<p>Zusätzlich zu den Experten aus der Psychiatrie und Neurologie wurde auch eine Expertin für Phytotherapie konsultiert. Eine Fachperson aus der Allgemeinmedizin wird ebenfalls in der Berichtsphase involviert sein.</p>
16.1 SGKPT	<p>Table 1: A listing also from the ingredient combinations beside the indications would bring more insights into the individual profile for potential drug interactions and unwanted effects of each preparation.</p>	<p>The ingredients have been added to Table 1. The PICOs have also been adjusted accordingly, including information on the ingredients.</p>
16.2 SGKPT	<p>6.2.4 Budget impact analysis: "Potential harms from the use of valeren medicines will also be considered". This sentencing could be more differentiated, as only Sedonium® and Valeriana Urtinkt are pure valeren products, while all the others contain at least one other plant. Thus, the potential observed harms could come from the other ingredients (e.g. hepatopathy due to butterbur in Relaxane®).</p>	<p>The sentence has been adjusted as follows: "Potential harms from the use of valeren-containing medicines will also be considered".</p>

16.3 SGKPT	The (serious) advert events are defined as outcomes of interest in both PICO, thus data regarding unwanted effects will be available. A differentiated analysis of the (serious) adverse events taking account of the different ingredients would probably be of interest.	The (serious) adverse events will be analysed separately for every PICO, thus different ingredients will be taken into account.
16.4 SGKPT	Beside this, there is weak evidence that valerian could interact pharmacokinetically with other drugs [Hellum BH et al, The in vitro inhibitory potential (...). Basic Clin Pharmacol Toxicol. Nov 2007; Mooiman KD et al, The effect of complementary (...). J Pharm Pharmacol. 2014; Malekzadeh F et al, Natural remedies and hormone (...). Lakartidningen. Oct 31-Nov 6 2005; Mohamed ME et al, Effects of herbal supplements (...). Planta Med. Mar 2011]. However, this HTA does not consider any aspect of drug-drug interactions (DDI), although DDI could possibly also have an influence on the budget impact.	Combination therapies will not be included in this HTA. Drug-drug interactions associated with adverse events will be analysed in the 'Discussion' section. If combination therapies are a possible scenario in the budget impact analysis, then the relevant aspects of DDI will be considered.
16.5 SGKPT	Detail: Page 5, line 15: The "n" is missing in "Dormiplant®".	Has been corrected
17.1 UNION Schweizerischer Komplementärme- dizinischer Ärzte- organisationen	<p>Die UNION konstatiert im vorliegenden HTA-Protokoll schwerwiegende Mängel. Das Protokoll bezieht sich nicht ausschliesslich auf die von Swissmedic zugelassenen Anwendungsbereiche der zu beurteilenden pflanzlichen Arzneimitteln. Insbesondere gehören Angststörungen nicht zu Zubereitungen aus Valeriana officinalis, wie sie in der Schweiz und auch in Europa zugelassen sind. Angststörungen sind von dieser HTA-Analyse auszuschliessen. Die dazu vorliegenden Publikationen mit Baldrian sind der experimentellen Forschung zuzuordnen.</p> <p>Auch nicht in einen aktuellen HTA gehören Daten zu anderen Baldrian-Arten wie V. mexicana, V. wallichii, V. edulis und V. jatamansi. Diese sind nicht Bestandteil der europäischen Phytotherapie. Es gibt dazu keine Monographien, einzige Valerianae radix aus V. officinalis ist als Ausgangs- und Wirkstoff für pflanzlicher Arzneimittel in der Europäischen Pharmakopöe anerkannt.</p> <p>Die vom HMPC erstellte «EU herbal monograph on V. officinalis» und die «EU herbal monograph on V. officinalis radix and Humulus lupulus flos» muss zwingend Eingang in das HTA-Protokoll finden. Denn hier finden sich umfangreiche Arbeiten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Baldrian, wie sie nun im Rahmen des HTA neu erfasst werden sollen. Die in die SL aufgenommenen Produkte Redormin, Hova und Sedonium erfüllen die Vorgaben des HMPC für «well-established use» als «HMP for the relief of mild nervous tension and sleep disorders». Dies bedeutet, dass das HMPC diese Anwendungsbereiche als klinisch belegt erachtet. Auch wurde eine Literaturanalyse zu toxikologischen Daten vorgenommen. In den Monographien gibt es keine Hinweise auf gewichtige unerwünschte Effekte.</p> <p>Zur Beurteilung etwa der Lebertoxizität sind Referenzen wie 43) wenig geeignet, da vielfach nicht klar ist, wie die darin beschriebenen Baldrian-Zubereitungen angewendet und wie sie hergestellt wurden. Solche Analysen sind</p>	Siehe Antworten zu SH 13.

	<p>strikt auf die in der SL enthaltenen Produkte zu fokussieren. Allenfalls sind anerkannte Pharmakovigilanzsysteme, zB. der Swissmedic, zu konsultieren.</p> <p>Im Rahmen der Literatursuche ist der Stellenwert von Resultaten, die sich aus nicht als Arzneimittel zugelassenen Produkten sowie aus Produkten der Homöopathie und anthroposophischer Medizin ergeben, dahingehend sorgfältig zu evaluieren, ob eine Ähnlichkeit mit den in der SL enthaltenen Produkten besteht. Ohne diesen Vergleich sind die Resultate wertlos. Auch sind Kombinationen mit anderen als den im HTA genannten Drogen von untergeordneter Bedeutung, da es schwierig sein wird, den Anteil des Baldrians an den beobachteten Effekten zu beurteilen.</p> <p>In den Richtlinien der Schlafgesellschaften ist Baldrian als First-Line-Therapie (7,8) bisher nicht vorgesehen. Dies hat mit einer engen Interpretation der «EBM» zu tun, die nur ausgedehnte klinische Studien als Wirksamkeitsnachweis zulässt und übersieht, dass auch Daten kleinerer Studien und insbesondere auch Expertenmeinungen mit einzubeziehen wären. Baldrian-Zubereitungen haben eine andere Entwicklungsgeschichte hinter sich als chemisch-synthetische Arzneimittel, auf die das Konzept des HTA zugeschnitten ist. Bei Tagestherapiiekosten von rund einem Franken erscheint es logisch, dass nur beschränkt Mittel generiert werden können für klinische Studien. Dies ist zu berücksichtigen, weshalb den in Kapitel 6 vorgesehenen Beurteilungen ein grosses Gewicht zukommen wird. Bei einer Inzidenz von 30 % sind niederschwellige, nebenwirkungsarme Arzneimittel aus therapeutischer Sicht eine Notwendigkeit. Deshalb braucht es für den HTA ein Expertengremium, das Erfahrungen aus dem Bereich der Arzneimittelzulassung und aus der Anwendungspraxis einbringen kann. Dass dies im bisherigen Gremium der Fall war, lässt sich aus dem HTA-Protokoll nicht ableiten. Dieses zeigt die weit verbreiteten Mängel bei der Beurteilung pflanzlicher Arzneimittel.</p>	
17.2 UNION Schweizerischer Komplementärme- dizinischer Ärzte- organisationen	<p>Gundsätzlich stellt sich die Frage, ob ein HTA das geeignete Instrument für die Beurteilung von Baldrian-Präparaten nach den WZW-Kriterien ist.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Der HTA-Bericht stellt nicht die Beurteilung der WZW-Kriterien dar. Diese erfolgt durch den zuständigen Entscheidungsträger auf Empfehlung der zuständigen ausserparlamentarischen Kommission (ELGK, EAMGK, EAK). - Das HTA-Programm ist unbestrittenemassen geeignet, um Sachverhalte in Erfahrung zu bringen, die bei der Beurteilung der WZW-Kriterien Relevanz besitzen. Dies unabhängig davon, um welche Art von Leistung es sich handelt.