Consolidated stakeholder feedback

HTA protocol

Ginkgo biloba in patients with decreasing mental performance, peripheral arterial occlusive disease, vertigo, or tinnitus

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

1	ASSGP
2	IG Schweizer Pharma KMU
3	Max Söhne Zeller AG
4	OM Pharma Suisse SA
5	pharmaSuisse
6	Prio.swiss
7	SAPhW
8	Schwabe Pharma AG
9	SFGG
10	SGKPT
11	SGPP
12	SGORL
13	SimiMed
14	SMGP
15	SNG
16	SSA
17	SVKH

SH	SH comment	Reply authors / BAG & implemented changes
1	Wissenschaftliche und methodische Defizite (Details s. Stellungn. Zulassungsin.) Die Methodik muss korrigiert werden. Sie weist Schwächen auf, die zu ungenauen oder irreführenden Schlussfolgerungen führen. Für die Bewertung der Wirksamkeit bei Demenz wichtige und etablierte Standards/Skalen sowie relevante Studien und Quellen fehlen. Bei leichter bis mittelschwerer Demenz ist es z.B. wichtiger, funktionelle Verbesserungen (z. B. bei ADL) oder globale Einschätzungen zu bewerten, als sich auf MIDs zu konzentrieren. Diese sind auf Grund ihrer Subjektivität ungeeignet und müssen daher gestrichen werden. Translation: Scientific and methodological deficits (for details, see statement on admission) The methodology must be corrected. It has weaknesses that lead to inaccurate or misleading conclusions. Important and established standards/scales for assessing efficacy in dementia, as well as relevant studies and sources, are missing. For example, for mild to moderate dementia, it is more important to assess functional improvements (e.g. in ADL) or global assessments than to focus on MIDs. These are unsuitable due to their subjectivity and must therefore be deleted.	Functional improvements, such as activities of daily living (ADL), are listed as an outcome. Additional details on ADL have been added to section 4.4.1. Evidence-based minimally important differences (MIDs), if identified, will be reported from the studies.
1	Eine pharmakoökonomische Bewertung erfordert objektive Kriterien (z.B. Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisse). Translation: A pharmacoeconomic evaluation requires objective criteria (e.g., cost-effectiveness ratios).	A systematic literature search for health economic evidence will be conducted. Economic outcomes such as incremental cost-effectiveness ratios (ICERs), incremental and total costs and incremental and total effects, such as quality-adjusted life years (QALYs) will be reported.
1	Forschungsfragen zur Wirksamkeit und zum Vergleich mit Standardtherapien (SOC) und Backbone-Therapien (BB) müssen klarer formuliert und die PICO-Tabelle angepasst werden, um relevante Ergebnisse zu gewährleisten. Translation: Research questions on efficacy and on the comparison with standard of care (SOC) and backbone (BB) therapies must be formulated more clearly and the PICO table adapted to ensure relevant results.	As outlined in section 4.3, all backbone therapies that are approved and reimbursed in Switzerland will be eligible. No changes implemented.
1	Die Messung der Heterogenität muss unabhängig von Studienanzahl /-grösse erfolgen (τ^2- statt I^2-Statistik) und die Richtung der Effekte ist bei der Bewertung zu berücksichtigen. Translation: The measurement of heterogeneity must be independent of the number and size of studies (τ^2 instead of I^2 statistics) and the direction of the effects must be considered in the evaluation.	We have edited section 6.1.3.3 to indicate that we will report both I^2 and τ^2.
1	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	- 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

SH	SH comment	Reply authors / BAG & implemented changes
	Qualität und sicher) bereits auf. Deshalb bestimmt Art. 65b KVV direkt nach der Wirksamkeit die Wirtschaftlichkeit (APV und TQV). Auch sind derzeit im KVG keine Kosten-Nutzenschwellen definiert. Die Bewertung von Benefit und Harm steht im leeren Raum, HTA-Ergebnisse können so nicht nutzenstiftend eingeordnet werden. Für eine SL-Streichung aufgrund fiktiver Werte (z. B. 3, 5 oder 7) von zugelassenen Arzneimitteln, die die WZW-Kriterien erfüllen, fehlt die Grundlage. Translation: Legal and Procedural Uncertainties The primary purpose of an HTA is to establish the facts (comprehensively present the advantages/disadvantages of a medical technology based on the latest scientific knowledge, see BGE 146 V 38, E.6.1). However, without the possibility of classification in a legal context, the results are useless. The BAG views HTA as a tool for removing medical services that may not fulfill the WZW criteria from the service catalog. However, the WZW criteria are relatively defined but not legally defined. Article 43, para. 6 of the KVG merely states "[...] high-quality and appropriate health care at the lowest possible cost [...]". The WZW conformity of drugs, which is reviewed every three years, is ensured by their approval and economically defined classification when they are included in the SL. They are effective according to the authorization (Art. 65a KVV) and already exhibit the basic elements of appropriateness (effective, of high quality and safe). Therefore, Art. 65b KVV determines cost-effectiveness directly after efficacy (TQV and APV). Furthermore, the KVG does not currently define any cost-benefit thresholds. The assessment of benefit and harm is without a basis. HTA results cannot be usefully classified in this way. There is no basis for SL-removal of authorized drugs that fulfill the WZW criteria based on fictitious values (e.g. 3, 5 or 7).	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	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. Translation: Questionable procedure design The procedure is flawed. There is no binding timeline for assessment, appraisal and decision. The tight deadline for comments and the arbitrary limit of 4,000 characters hinders adequate stakeholder participation. The deviation from standard administrative deadlines is unnecessary, legally questionable and impolite towards those involved.	- 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 pflichtgemäss 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 Antworten 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	Fazit	- Vgl. die Ausführungen dazu oben.

SH	SH comment	Reply authors / BAG & implemented changes
	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. Translation: Conclusion The HTA uses taxpayers' money to summarize findings that are already known and do not create any legal or practical added value for the assessment of SL phytopharmaceuticals. The results do not contribute to the WZW conformity assessment, which is already ensured by existing trials.	
1	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 Ginkgo biloba zu schaffen, müssen klare Grundlagen zur 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. Translation: Proposal We propose that the HTA be suspended until the methodological and procedural weaknesses have been resolved and the legal context for the classification of the results has been created. In order to create a sound basis for a practice-relevant assessment of Ginkgo biloba, clear principles for the assessment of herbal medicines must be established. The specific legal context for HTAs of SL (phyto)drugs and the added value for SL testing must also be clarified and the appropriate framework created. Criteria for cost-benefit thresholds must also be defined in the KVG so that the results can be meaningfully classified.	- 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.
2	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 ab 2017 definitiv leistungspflichtig. Gleichzeitig wurden spezielle Kriterien definiert, welche die komplementärmedizinischen Leistungen erfüllen müssen, allerdings nur auf Verordnungsstufe (Art. 35a KVV). Somit wurde die Phytotherapie gestützt auf einen Verfassungsauftrag mit besonderem Status ins KVG aufgenommen. Dies trotz anderslautendem Antrag der ELGK – siehe hierzu die Medienmitteilung des Bundesrates vom 7. Dezember 2010. Da Art. 118a BV über dem KVG steht, ist es nicht zulässig, nun im Rahmen eines etappierten Vorgehens komplementärmedizinische Therapien aus der Vergütung zu streichen. Somit ist in casu ein HTA schon allein aus diesem Grund unzulässig. Insbesondere, weil für HTA-Verfahren bis heute keine klaren gesetzlichen Grundlagen bestehen. 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	- 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 zuführen zu können, mit dem Ziel einer rechtskonformen Beurteilung der WZW-Kriterien. - Artikel 118a BV ist nicht dahingehend auszulegen, dass die Komplementärmedizin voraussetzungslos 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

SH	SH comment	Reply authors / BAG & implemented changes
	Behandlung der Kostendämpfungspakete eine entsprechende Ergänzung von Art. 32 KVG um einen Absatz zu HTA ausdrücklich abgelehnt hat. Bei HTA geht es um systematische Bewertungen. Dies umfasst Leistungen im gesam-ten Prozess der Gesundheits- und Krankheitsversorgung: Gesundheitsförderung und Prävention, Screening, Diagnose, Therapie, Rehabilitation und Langzeitpflege. Translation: According to its own website, the BAG subsumes phytotherapy under medical complementary medical services. On May 17, 2009, Art. 118a BV was adopted. This obliges the consideration of complementary medicine. This gave complementary medicine a special status. The five complementary medical specialties and treatment methods became definitively liable for benefits from 2017. At the same time, specific criteria were defined that complementary medicine services must fulfill, but only at the ordinance level (Art. 35a KVV). Thus, phytotherapy was included in the KVG based on a constitutional mandate with special status. This was despite the ELGK's application to the contrary – see the Federal Council's press release of December 7, 2010. Since Art. 118a BV takes priority over the KVG, it is not permissible to now remove complementary medical therapies from the reimbursement in the context of a phased approach. Thus, in this case, an HTA is inadmissible for this reason alone. In particular because there is still no clear legal basis for HTA procedures. Art. 32 KVG in its current form is not a sufficient legal basis for a procedure in which all procedural rights of the parties concerned are eliminated. It should also be noted that, in the context of the treatment of the cost containment packages, parliament has expressly rejected a corresponding amendment to Art. 32 KVG to include a paragraph on HTA. HTA is about systematic assessments. This includes services in the entire process of health and disease care: health promotion and prevention, screening, diagnosis, therapy, rehabilitation and long-term care.	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. - Relevant sind die geltenden rechtlichen Bestimmungen, nicht (abgelehnte) Vorschläge der eidg. Räte.
2	Die vorliegende gesundheitsökonomische Fragestellung entspricht weder internationalen Standards noch der Zielsetzung des schweizerischen HTA-Programms, wonach medizinische Leistungen, die vergütet werden, den Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Kosteneffizienz entsprechen müssen. Auch bleibt es hinter dem etablierten Vorgehen bei vergleichbaren HTAs zurück. Die Budget-Impact-Analyse (BIA) kann die Kosten-Effektivitäts-Analyse (CEA) nicht ersetzen, sondern ist ein ergänzendes Instrument. Die alleinige Einbeziehung der BIA berücksichtigt nicht die vollständige gesundheitsökonomische Evidenz, die für die Erreichung des HTA-Ziels erforderlich ist. Die Forschungsfragen von primärer Relevanz müssen hinzugefügt werden: "Wie hoch ist die Kosteneffektivität von Ginkgo biloba-Extrakten im Vergleich zu den spezifischen Vergleichstechnologien in jeder der Indikationen?". Ein HTA mit diesen unzureichend definierten Kriterien für gesundheitsökonomische Studien würde keine brauchbaren Ergebnisse liefern und könnte somit keine ausreichend transparenten und umfassenden Informationen für politische Entscheidungsträger bereitstellen. Translation: The present health economic question does not meet international standards or the objective of the Swiss HTA program, according to which medical services that are reimbursed must meet the criteria of efficacy, appropriateness and cost-effectiveness. It also falls short of the established approach in comparable HTAs. Budget impact analysis (BIA) cannot replace cost-effectiveness analysis (CEA) but is a supplementary tool. The sole inclusion of BIA does not consider the full health economic evidence required to achieve the HTA objective. The research questions of primary relevance must be added: “How cost-effective are Ginkgo biloba extracts compared to the specific comparison technologies in each of the indications?” An HTA with these insufficiently defined criteria for health economic studies would not provide useful results and could thus not provide sufficiently transparent and comprehensive information for political decision-makers.	A systematic literature search for health economic evidence will be conducted. Economic outcomes such as ICERs, incremental and total costs, and incremental and total effects, such as QALYs, will be reported.

SH	SH comment	Reply authors / BAG & implemented changes
2	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). Der hier thematisierte Wirkstoff bzw. die betroffenen Präparate wurden im Rahmen der WZW-Überprüfungen regelmässig geprüft. Dabei wurden Wirksamkeit und Zweckmässigkeit stets bejaht und die Wirtschaftlichkeit angepasst. Somit würde hier nun eine redundante, doppelte WZW-Überprüfung stattfinden. Im Lichte dieser drei entscheidenden Argumente (Verfassungswidrigkeit und fehlende gesetzliche Grundlage, Unverhältnismässigkeit, Redundanz zu anderen WZW-Überprüfungen) muss dieses Verfahren eingestellt werden. Translation: HTAs are very resource-intensive procedures, which is why proportionality is imperative. In light of the numerous major areas of action in the Swiss healthcare system, it is completely disproportionate to use resources for a review that is redundant with the three-yearly WZW review and, due to the specific situation of a substitution, tends to lead to additional costs and a reduction in patient safety (see below). The active ingredient and the preparations concerned were regularly checked as part of the WZW reviews. In these reviews, efficacy and appropriateness were always affirmed and cost-effectiveness was adjusted. Thus, a redundant, duplicate WZW review would now take place. In light of these three decisive arguments (unconstitutionality and lack of a legal basis, disproportion, redundancy with other WZW reviews), these proceedings must be discontinued.	- 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. - 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. - Das HTA-Programm ist gesetzmässig, verfassungskonform, verhältnismässig und angemessen und bringt einen dokumentierten erheblichen Mehrwert. Eine Einstellung des Verfahrens ohne sachliche Gründe wäre rechtswidrig.
3	Seit der Volksabstimmung 2009 ist die Komplementärmedizin, einschließlich Phytopharmaka, in der Schweizer Verfassung und Grundversorgung verankert. Rückerstattungsfähige Phytopharmaka wie ginkgohaltige Arzneimittel (GHAM) werden durch die Grundversicherung abgedeckt. Eine Herausnahme der GHAM stünde im Widerspruch zum Verfassungsauftrag, die Komplementärmedizin zu fördern, und liefe dem politischen Konsens zuwider, der durch die Volksabstimmung geschaffen wurde. Verfassungsauftrag und Volkswille müssen als grundlegende rechtliche, ethische und soziale Aspekte im HTA-Bericht bearbeitet werden. Die einschlägige sozialwissenschaftliche und juristische Literatur ist zu berücksichtigen. Translation: Since the 2009 referendum, complementary medicine, including phytopharmaceuticals, has been embedded in the Swiss constitution and basic health care. Reimbursable phytopharmaceuticals such as ginkgo-based drugs (GBD) are covered by basic health insurance. Excluding GBD would contradict the constitutional mandate to promote complementary medicine and would go against the political consensus established by the referendum. The constitutional mandate and the will of the people must be addressed as fundamental legal, ethical and social aspects in the HTA report. The relevant social science and legal literature must be considered.	- Es scheint ein Verständnisproblem mit der inhaltlichen Bedeutung der Volksabstimmung von 2009 vorzuliegen. Das Volk hat gesagt: «Bund und Kantone sorgen im Rahmen ihrer Zuständigkeiten für die Berücksichtigung der Komplementärmedizin.» Dies ist nicht zu verwechseln mit der Aussage, wonach Komplementärmedizin von der OKP voraussetzungslos vergütet wird. - Der Inhalt des HTA Berichts stützt sich auf die Wissenschaft. Die rechtliche Würdigung der WZW-Kriterien erfolgt erst in der anschliessenden Appraisal- und Decision-Phase, erst dort kommen allfällige Sondermassstäbe zum Zug. - Die ethischen, juristischen, sozialen und organisatorischen Aspekte werden im Kapitel 8 des HTA-Berichts berücksichtigt.
3	Im HTA müssen HMPC-Monographie und -Assessment Report berücksichtigt werden, wesentliche Grundlagen für die wissenschaftliche und regulatorische Anerkennung der GHAM. Translation: The HMPC monograph and assessment report must be considered in the HTA, as these are essential bases for the scientific and regulatory recognition of the GBA.	The Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) monograph and assessment report have been incorporated into the protocol and will be referenced in the health technology assessment (HTA) report as appropriate.
3	Das Bundesamt für Gesundheit verfügt bereits mit der WZW-Überprüfung (Wirksamkeit, Zweckmäßigkeit, Wirtschaftlichkeit) über ein effektives Instrument zur Kontrolle erstattungsfähiger Medikamente. Dieses Verfahren,	- Die Sachverhaltsabklärung erfolgt von Amtes wegen. Das BAG klärt

SH	SH comment	Reply authors / BAG & implemented changes
	das sich laut BAG-Faktenblatt strukturell an HTA-Verfahren orientiert, hat sich bewährt. Es muss juristisch, sozialwissenschaftlich und ethisch begründet werden, warum ein zusätzlicher HTA-Prozess notwendig ist, um die bestehende Kontrolle zu flankieren. Translation: The Federal Office of Public Health already has an effective instrument for controlling reimbursable medications in the form of the WZW review (effectiveness, appropriateness, cost-effectiveness). This procedure, which, according to the BAG fact sheet, is structurally based on HTA procedures, has proven itself. It must be justified legally, sociologically and ethically why an additional HTA process is necessary to flank the existing control.	diesbezüglich den Sachverhalt nach pflichtgemäss ausgeübtem Ermessen ab. - Die Sachverhaltsabklärung mittels HTA ist juristisch, sozialwissenschaftlich und ethisch bestens begründet.
3	Inakzeptabel ist, dass die Ergebnisse aller bereits vorliegender Meta-Analysen unberücksichtigt bleiben sollen, z. B. die des IQWiG. Diese müssen systematisch recherchiert, ihre Ergebnisse ausgewertet und bei der Bewertung berücksichtigt werden. Translation: It is unacceptable that the results of all existing meta-analyses should be disregarded, e.g. those of the IQWiG. These must be systematically researched, their results evaluated and considered in the assessment.	The authors of the HTA report will conduct new systematic searches and meta-analyses with the data from the identified evidence.
3	Der Ausschluss von GHAM würde die Frage nach wirksamen und kostengünstigeren Alternativen aufwerfen. Geistige Leistungsfähigkeit: Teurere Alternativen wie Acetylcholinesterase-Hemmer oder zeitintensive nicht-pharmakologische Ansätze wie kognitives Training. Durchblutungsstörungen: Pentoxifyllin mit höherem Nebenwirkungsrisiko und höheren Kosten. Vertigo: Betahistin ist ähnlich teuer; Antihistaminika wie Dimenhydrinat nur kurzfristig anwendbar. Tinnitus: Keine etablierte pharmakologische Alternative, nur teure nicht-pharmakologische Optionen wie Tinnitus-Retraining. Die geplanten Budget-Impact Analysen reichen nicht um die Auswirkungen der Rückerstattung auf die Kosten im Schweizer Gesundheitssystem zu erfassen. Für alle Indikationen müssen daher vergleichende Kosten-Effektivitäts-Analysen durchgeführt werden. Translation: Excluding GHAM would raise the question of effective and less expensive alternatives. Cognitive performance: More expensive alternatives such as acetylcholinesterase inhibitors or time-consuming non-pharmacological approaches such as cognitive training. Circulatory disorders: Pentoxifylline with a higher risk of side effects and higher costs. Vertigo: betahistine is similarly expensive; antihistamines such as dimenhydrinate are only suitable for short-term use. Tinnitus: no established pharmacological alternative, only expensive non-pharmacological options such as tinnitus retraining. The planned budget impact analyses are insufficient to capture the effects of reimbursement on the costs in the Swiss healthcare system. Therefore, comparative cost-effectiveness analyses must be carried out for all indications.	The budget impact analysis for Switzerland will compare the costs of ginkgo biloba with alternative treatment options. A systematic literature search for health economic evidence will be conducted. Economic outcomes such as ICERs, incremental and total costs, and incremental and total effects, such as QALYs, will be reported.
3	Beim Fehlen zugelassener und erstatteter Behandlungsalternativen (z. B. Demenz nach Schlaganfall) sind die etischen Folgen einer Herausnahme aus der Grundversicherung auszuarbeiten. Translation: In the absence of approved and reimbursed treatment alternatives (e.g. dementia after stroke), the ethical consequences of removing them from basic insurance must be worked out.	A separate targeted review on the potential ethical issues related to ginkgo biloba will be conducted, and ethical concerns will be addressed within that section of the review.
3	Das Protokoll zeigt einen Mangel an phytotherapeutischen Grundkenntnissen. Die Suchkriterien umfassen sämtliche Ginkgo-Formulierungen, einschließlich Nahrungsergänzungsmittel (z. B. GBE50, Superginkgo), statt sich auf zugelassene und monographierte Arzneimittel-Extrakte zu beschränken. Dies führt zu einer Verfälschung der Ergebnisse und ignoriert die klare Unterscheidung zwischen Arzneimitteln und Nahrungsergänzungsmitteln. Der HTA verliert seine Aussagekraft, wenn Nahrungsergänzungsmittel und Arzneimittel auf Basis von Ginkgo biloba nicht getrennt	We have modified the search and eligibility criteria to limit eligible studies to those with extracts approved as medicinal products in Switzerland.

SH	SH comment	Reply authors / BAG & implemented changes
	betrachtet werden. Diese beiden Produktkategorien unterscheiden sich grundlegend in rechtlichem Status, Qualitätskontrolle und Evidenzbasis. Nahrungsergänzungsmittel unterliegen weniger strengen Anforderungen und benötigen keine klinischen Wirksamkeitsstudien. Die Qualität und Wirkstoffgehalte können stark variieren. Arzneimittel hingegen durchlaufen strenge Zulassungsverfahren, die Wirksamkeit und Sicherheit belegen. Standardisierte Extrakte wie z. B. EGb 761® oder LI 1370 enthalten Extrakte mit durch den jeweiligen Herstellungsprozess exakt definierten Wirkstoffen. Es dürfen nur die Studien berücksichtigt werden, die mit den in der Schweiz als Arzneimittel zugelassenen Extrakten durchgeführt wurden. Translation: The protocol shows a lack of basic knowledge of phytotherapy. The search criteria cover all ginkgo formulations, including dietary supplements (e.g. GBE50, Superginkgo), instead of being limited to approved and monographed drug extracts. This leads to a distortion of the results and ignores the clear distinction between drugs and dietary supplements. The HTA loses its informative value if food supplements and drugs based on Ginkgo biloba are not considered separately. These two product categories differ fundamentally in their legal status, quality control and evidence base. Food supplements are subject to less stringent requirements and do not require clinical efficacy studies. The quality and active ingredient levels can vary greatly. Medicinal products, on the other hand, undergo strict approval procedures that demonstrate their efficacy and safety. Standardized extracts such as EGb 761® or LI 1370 contain extracts with active ingredients that are precisely defined by the respective manufacturing process. Only studies conducted with extracts approved as medicinal products in Switzerland should be considered.	
3	Ein HTA zu GHAM ist wie geplant nicht sinnvoll und wirft erhebliche methodische, politische und wissenschaftliche Fragen auf. Es sollte daher eingestellt werden. Translation: An HTA of GBD as planned is not meaningful and raises significant methodological, political and scientific questions. It should therefore be discontinued.	Die Beurteilung, ob ein HTA-Bericht anzustreben ist, liegt im pflichtgemässen Ermessen des BAG als die bei Arzneimitteln für die Überprüfung der WZW-Kriterien zuständige Behörde (Art. 52 Abs. 1 Bst. b KVG i.V.m. Art. 32 KVG). Das HTA-Programm ist gesetzmässig, verfassungskonform, verhältnismässig und angemessen und bringt einen dokumentierten erheblichen Mehrwert. Die Einstellung des Verfahrens wäre nur bei Vorliegen genügender sachlicher Gründe möglich. Unseres Erachtens ist der angestrebte HTA-Bericht angezeigt. Allfällige methodische, politische und wissenschaftliche Herausforderungen stehen der rechtlichen Verpflichtung zur Überprüfung der WZW-Konformität nicht im Weg. Zudem betrifft der Assessment Teil (HTA-Bericht) des HTA-Programms 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 Phytopharmaka wiederum angemessen Rechnung getragen wird, was auch im Rahmen des Assessments der Fall ist. Das Resultat der Überprüfung lässt sich nicht vorwegnehmen.
4	Le protocole présente un biais significatif car il se limite à l'évaluation de l'efficacité du Ginkgo biloba (GB) pour l'indication de démence et de ses formes apparentées exclusivement. Or, les médicaments à base de GB sont indiqués pour le « traitement symptomatique de la diminution des facultés intellectuelles », une indication plus large que celle des diagnostics spécifiques de démence définis par la CIM-11 [Organisation mondiale de la santé, 02/2022] ou le DSM-5	There is significant focus on dementia within the protocol because that is one of the primary conditions associated with cognitive decline, and it is expected that many of the studies of ginkgo biloba will include patients with dementia. However, neither the search nor the eligibility criteria

SH	SH comment	Reply authors / BAG & implemented changes
	[American Psychiatric Association, DSM-5, 2013]. Les troubles des capacités mentales peuvent également survenir dans des conditions telles que le déclin cognitif subjectif (Subjective Cognitive Decline, SCD), le trouble cognitif léger (Mild Cognitive Impairment, MCI) ou les déficits cognitifs liés au vieillissement. Ainsi, le remboursement des médicaments à base de GB dans le cadre de l'AOS ne constitue pas seulement un pilier important dans le traitement des démences, mais également dans celui des SCD et des MCI. Avec une indication autorisée telle que celle mentionnée ci-dessus, ces médicaments sont ainsi les seules options thérapeutiques remboursées en Suisse adaptées au traitement du MCI et du SCD. Il convient également de noter que les termes de SCD et MCI sont récents (5 ans pour le SCD, environ 15 ans pour le MCI), ce qui implique que toutes les études réalisées avant l'apparition de ces termes seront exclues à tort de l'évaluation globale. En se concentrant uniquement sur les démences et les tests généralement utilisés dans ce contexte, tels que le MMSE, le MoCA et l'ADAS-cog, le protocole exclut des études cliniques pertinentes sans motif. Il en va de même des tests fréquemment utilisés dans les études portant sur les patients atteints de SCD ou de MCI. La section 4.4.1.2, qui traite des changements comportementaux, se concentre également uniquement sur des études relatives aux démences, ce qui limite considérablement l'évaluation et fausse les résultats. Le critère de qualité de vie liée à la santé (HRQoL), mentionné dans la section 4.4.1.3, est biaisé pour les mêmes raisons. Translation: The protocol presents a significant bias as it is limited to evaluating the efficacy of Ginkgo biloba (GB) exclusively for the indication of dementia and its related forms. However, GB-based medications are indicated for the "symptomatic treatment of diminished intellectual capacities," which is a broader indication than the specific dementia diagnoses defined by the ICD-11 [World Health Organization, 02/2022] or the DSM-5 [American Psychiatric Association, DSM-5, 2013]. Mental capacity disorders can also occur in conditions such as subjective cognitive decline (SCD), mild cognitive impairment (MCI), or age-related cognitive deficits. Thus, the reimbursement of GB-based medications within the framework of the AOS (compulsory health insurance) represents not only an important pillar in the treatment of dementias but also in the treatment of SCD and MCI. With an authorized indication as outlined above, these medications are thus the only reimbursed therapeutic options in Switzerland suitable for treating MCI and SCD. It should also be noted that the terms SCD and MCI are recent (5 years for SCD, and approximately 15 years for MCI), which means that any studies conducted before these terms were established may be unjustifiably excluded from the overall evaluation. By focusing exclusively on dementias and the tests generally used in this context, such as the MMSE, MoCA, and ADAS-cog, the protocol unjustifiably excludes relevant clinical studies. The same applies to tests frequently used in studies involving patients with SCD or MCI. Section 4.4.1.2, which addresses behavioral changes, also focuses only on studies related to dementias, significantly limiting the evaluation and skewing the results. The health-related quality of life (HRQoL) criterion mentioned in section 4.4.1.3 is biased for the same reasons.	are limited to dementia, and studies of patients with all types of cognitive decline will be included. In addition, all tools used to assess cognitive decline in these populations will be included, not only those mentioned by name in the protocol. No change implemented.
4	Outre le traitement du SCD, du MCI et des démences, le GB joue également un rôle central dans la gestion des symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia, BPSD), comme le souligne la récente recommandation de Savaskan et al., 2024 [Recommandations concernant le diagnostic et le traitement des symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (SCPD)), PRAXIS 2024 ; 113 (2) : 34–43]. Cet aspect essentiel est tout autant ignoré dans le protocole. Translation:	Behavioural changes are an eligible outcome for the review. Section 4.4.1 of the protocol has been edited to provide additional detail.

SH	SH comment	Reply authors / BAG & implemented changes
	In addition to treating SCD, MCI, and dementias, GB also plays a central role in managing the behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD), as emphasized by the recent recommendation from Savaskan et al., 2024 [Recommendations on the diagnosis and treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD), PRAXIS 2024; 113 (2): 34–43]. This essential aspect is similarly overlooked in the protocol.	
4	Nous constatons également que les lignes directrices médicales ne sont pas prises en considération dans le protocole, malgré leur rôle essentiel. Ces documents sont effectivement cruciaux car ils orientent les décisions des médecins quant aux traitements disponibles pour leurs patients, reflétant ainsi la réalité clinique. Selon l'état actuel des connaissances en 2024, l'utilisation des extraits de GB est recommandée pour le traitement des troubles cognitifs ainsi que les démences légères à modérées (cf. Recommandations thérapeutiques SMC, 2024, p. 21 ; ligne directrice S3 DGN/DGPPN, 2023, p. 186 ; directives WFSBP, 2011, p. 24). Translation: We also observe that medical guidelines are not considered in the protocol, despite their essential role. These documents are crucial as they guide physicians' decisions regarding available treatments for their patients, thereby reflecting clinical reality. According to the current state of knowledge in 2024, the use of GB extracts is recommended for the treatment of cognitive disorders as well as mild to moderate dementias (see Therapeutic Recommendations SMC, 2024, p. 21; S3 DGN/DGPPN guideline, 2023, p. 186; WFSBP guidelines, 2011, p. 24).	Relevant medical guidelines have been incorporated into the protocol and will be referenced in the HTA report as appropriate.
4	Les références aux extraits de GB dans le protocole doivent aussi respectées la dénomination officielle de la Pharmacopée européenne conformément à la réglementation (art. 8 Loi sur les produits thérapeutiques). Translation: References to GB extracts in the protocol must also comply with the official nomenclature of the European Pharmacopoeia in accordance with regulatory requirements (art. 8 of the Therapeutic Products Act).	Terms used for ginkgo biloba have been modified throughout the report.
4	Étant donné que le GB joue un rôle clé dans les phases très précoces des démences en Suisse, comme rapporté dans le bulletin Obsan 01/2024 « Psychotropes dans le traitement des démences », nous estimons qu'il est nécessaire qu'une association de patients comme « Alzheimer Suisse » soit également consultée dans l'évaluation du protocole en question. Finalement, pour ce qui concerne les points spécifiques excédant ce qui précède, nous nous référons aux prises de position formulées par les associations représentatives de notre secteur. Translation: Given that GB plays a key role in the very early stages of dementia in Switzerland, as reported in the Obsan bulletin 01/2024 "Psychotropics in the Treatment of Dementias," we believe it is necessary for a patient association such as "Alzheimer Switzerland" to be consulted in the evaluation of the protocol in question. Finally, regarding specific points beyond what has been discussed above, we refer to the positions articulated by the representative associations within our sector.	"Alzheimer Switzerland" will also be consulted in the stakeholder consultation of the HTA-report.
5	La Société Suisse des Pharmaciens pharmaSuisse prend position et se rallie à la position de l'Académie Suisse des Sciences Pharmaceutiques (ASSPh/SAPhW) ainsi qu'aux propositions d'améliorations du protocole de la Société Suisse de Phytothérapie Médicale (SSPM/SMGP). Translation: The Swiss Society of Pharmacists, pharmaSuisse, takes a position and aligns itself with the position of the Swiss Academy of Pharmaceutical Sciences (ASSPh/SAPhW) as well as with the proposed improvements to the protocol from the Swiss Society of Medical Phytotherapy (SSPM/SMGP).	Thank you for this comment. No changes necessary.
6	The procedure for a full HTA is transparently presented in the scoping report. We would like to make the following additional comments:	The patient population as described in the protocol does not exclude patients with

SH	SH comment	Reply authors / BAG & implemented changes
	Chapter 4.1 'Population' describes for each indication the studies to be included or excluded in the HTA. According to the scoping report, studies that include patients with a specific, additional indication are not to be considered. This is not comprehensible. Ginkgo biloba is not only reimbursed for patients with only the diagnoses described in the HTA, but can also be used without restriction in the presence of comorbidities and in combination with other medicines. Such studies should therefore also be considered, provided that the indications addressed in the HTA are investigated with corresponding endpoints. It can also be assumed that patients with certain comorbidities will allready be included in the studies planned for inclusion.	comorbidities. It only excludes studies in which the population only includes comorbid patients. No changes implemented.
6	The consideration of subgroups (e.g. dosage, formulation, detailed indication), which are to be considered in more detail and, if necessary, in isolation within the framework of the HTA, is described only marginally. We assume however that this will be done in order to recognise possible aspects influencing efficacy and safety.	Additional details regarding potential subgroup analyses have been provided within section 6.1.3.3.
6	The health insurers' association prio.swiss supports the development of a BIM. In this context, the question arises as to why the economic evidence of the service should be assessed exclusively using a BIM. Other criteria such as cost-effectiveness, -utility, -benefit, -minimization and -comparison should be taken into account when assessing the economic evidence of the service. This is the only way to ensure a broad decision-making basis for any restriction of the service.	A systematic literature search for health economic evidence will be conducted. Economic outcomes such as ICERs, incremental and total costs, and incremental and total effects, such as QALYs, will be reported.
6	In chapter 6.3.3 'Model finalization', Figure 1 was inserted twice by mistake. Please correct this error.	The final protocol contains only one copy of Figure 1.
7	Das HTA-Protokoll weist erhebliche sachliche Mängel auf. Sie resultieren u. A. daraus, dass offensichtlich keine im Bereich der Phytopharmaka kompetente Fachperson in dessen Erstellung involviert war. 1. Die HMPC-Monographie der EMA und die Assessment Reports zu Ginkgo werden weder berücksichtigt noch erwähnt, obwohl sie von einem internationalen Expertengremium erstellt wurden und die wissenschaftliche Literatur und klinische Erfahrung im europäischen Raum abbilden. HMPC-Monographien werden von der EMA bei einem positiven Nutzen-Risikoverhältnis verabschiedet. Die HMPC-Monographie zu Ginkgo ist auch in der Schweiz grundlegender Bestandteil aller Zulassungen von Ginkgo-Präparaten inkl. der erstattungsfähigen Produkte, nebst den Präparate-spezifischen Unterlagen. Extrakt-Herstellung (Extraktionsmittel, DEV) und Indikationsansprüche leiten sich von der entsprechenden HMPC-Monographie ab. Translation: The HTA protocol contains significant factual errors. These result, among other things, from the fact that obviously no competent expert in the field of phytopharmaceuticals was involved in its preparation. 1. The EMA HMPC monograph and the assessment reports on ginkgo are neither mentioned nor considered, although they were prepared by an international expert committee and reflect the scientific literature and clinical experience in Europe. HMPC monographs are adopted by the EMA if the benefit-risk ratio is positive. The HMPC monograph on ginkgo is also a fundamental component of all approvals of ginkgo preparations in Switzerland, including reimbursable products, in addition to the preparation-specific documents. The manufacturing of the extract (solvent, DEV) and the claims are derived from the corresponding HMPC monograph.	The HMPC monograph and assessment report have been incorporated into the protocol and will be referenced in the HTA report as appropriate.
7	2. Laut HTA-Protokoll sollen «any formulation of ginkgo biloba» untersucht werden. Dies bedeutet, dass zugelassene Arzneimittel mit Nahrungsergänzungsmitteln wie Ginkgold or Superginkgo verglichen werden. Nahrungsergänzungsmittel sind jedoch weder für die zu untersuchenden Indikationen zugelassen, noch ist ihre Qualität definiert. Mit einem solchen Vergleich wird die Analyse der klinischen Evidenz und die Kosten/Nutzen-Analyse völlig verzerrt. Translation:	We have modified the search and eligibility criteria to limit eligible studies to those with extracts approved as medicinal products in Switzerland.

SH	SH comment	Reply authors / BAG & implemented changes
	2. According to the HTA protocol, “any formulation of ginkgo biloba” should be investigated. This means that authorized drugs are compared with food supplements such as Ginkgold or Superginkgo. However, food supplements are not authorized for the indications to be investigated, nor is their quality defined. Such a comparison completely distorts the analysis of the clinical evidence and the cost-benefit analysis.	
7	3. Die im Anhang definierte Suchstrategie weist einige sachliche Mängel auf. Unter Anderem werden als Keywords dort Supergin und Bilobalid aufgeführt, oder obskure botanische Synonyme für Ginkgo biloba wie Salisburia oder Pterophyllus salisburiensis. Supergin ist ein Ayurvedisches Liniment, das im Übrigen gar keinen Ginkgoextrakt enthält, und Bilobalid ist einer von vielen bekannten Inhaltsstoffen aus Ginkgo biloba. Warum gerade dieser eine Inhaltsstoff als Suchkriterium eingesetzt werden soll, ist schleierhaft. Translation: 3. The search strategy defined in the appendix has some factual deficiencies. Among other things, the keywords listed there include Supergin and Bilobalid, as well as obscure botanical synonyms for Ginkgo biloba such as Salisburia or Pterophyllus salisburiensis. Supergin is an Ayurvedic liniment that, incidentally, does not contain any ginkgo extract at all, and bilobalide is one of many known ingredients from Ginkgo biloba. Why this particular ingredient should be used as a search criterion is beyond comprehension.	We have modified the search to include terms only for those extracts approved as medicinal products in Switzerland.
7	3. Die Literaturrecherche weist ebenfalls erhebliche Mängel auf. So werden in 6 von 87 Literaturstellen Publikationen von StatPearls zitiert. StatPearls ist eine “professional healthcare education and technology company”, also eine Firma, die Weiter- und Fortbildung anbietet. Es handelt sich dabei nicht um Publikationen, die den wissenschaftlichen Peer-Review durchlaufen. Zudem beziehen sich die Publikationen von StatPearls wie Ref. 42. spezifisch auf den amerikanischen Markt, wo Ginkgo-Präparate als Food Supplements und damit ohne die für Phytopharmaka erforderlichen Qualitätskontrollen verkauft werden. Translation: 3. The literature research also shows significant deficiencies. For example, 6 of the 87 references cited publications by StatPearls. StatPearls is a “professional healthcare education and technology company”, i.e. a company that offers further education and training. These are not publications that undergo scientific peer review. In addition, the publications of StatPearls, such as ref. 42, specifically refer to the American market, where ginkgo preparations are sold as food supplements and thus without the quality controls required for phytopharmaceuticals.	The literature sources referenced in the protocol have been updated to include peer-reviewed publications rather than StatPearls publications.
7	4. In der Analyse fehlt unserer Meinung nach ein Kosten/Nutzen-Vergleich mit den derzeit SL-gelisteten Präparaten in den entsprechenden Indikationen, wie z. B. das Nootropikum Piracetam und die Acetylcholinesterase-Hemmer Rivastigmin und Donepezil bei nachlassender geistiger Leistungsfähigkeit, Pentoxifyllin bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, und Betahistin oder Cinnarizin/Dimenhydrinat bei Schwindel. Die klinische Wirksamkeit einiger dieser Wirkstoffe wird in Cochrane Reviews kritisch bis negativ beurteilt, und die adversen Effekte sind teilweise erheblich. Der Nutzen der im HTA-Protokoll erwähnten nicht-medikamentösen Interventionen wie kognitives Training, Bewegungstherapie, Gehtraining und physiotherapeutische Massnahmen, Tinnitus-Retraining etc. ist gegeben, wobei sie alle eine spezialisierte Betreuung und langfristige Behandlungen voraussetzen, mit entsprechenden Therapiekosten. Translation: 4. In our opinion, the analysis lacks a cost-benefit comparison with the preparations currently SL-listed for the corresponding indications, such as e.g. the nootropic Piracetam and the acetylcholinesterase inhibitors Rivastigmine and Donepezil for cognitive impairment, Pentoxifylline for peripheral arterial occlusive disease, and Betahistine or Cinnarizine/Dimenhydrinate for vertigo. The clinical efficacy of some of these agents is	The budget impact analysis for Switzerland will compare the costs of ginkgo biloba with alternative treatment options. A systematic literature search for health economic evidence will be conducted. Economic outcomes such as ICERs, incremental and total costs, and incremental and total effects, such as QALYs, will be reported.

SH	SH comment	Reply authors / BAG & implemented changes
	assessed critically or negatively in Cochrane Reviews, and the adverse effects are sometimes considerable. The non-drug interventions mentioned in the HTA protocol, such as cognitive training, movement therapy, walking training and physiotherapy, tinnitus retraining, etc., do have a benefit, although they all require specialized care and long-term treatment, with corresponding therapy costs.	
7	Zusammenfassend ist festzuhalten, dass (i) ein HTA-Verfahren wie für synthetische Wirkstoffe im Falle der Phytopharmaka nicht adäquat ist aufgrund der abweichenden Zulassungsverfahren; (ii) eine Streichung der Ginkgo-Präparate von der SL-Liste eine Einschränkung der Therapieoptionen gerade bei älteren Patient/Innen bedeuten würde. Translation: In summary, it should be noted that (i) an HTA procedure as for synthetic drugs is not adequate for phytopharmaceuticals due to the different approval procedures; (ii) a deletion of ginkgo preparations from the SL list would mean a restriction of treatment options, especially for older patients.	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 Phytopharmaka angemessen Rechnung getragen wird, was auch im Rahmen des Assessments der Fall ist. Das Resultat der Überprüfung lässt sich nicht vorwegnehmen.
8	The intervention of interest is not defined correctly. Food supplements (FS) and homeopathic preparations (HOM) are out of scope. Only standardized Ginkgo extracts satisfying the European Pharmacopoeia (Ph.Eur.) are approved as active ingredients for herbal medicinal products (HMP) in Switzerland, reimbursed and within scope. Examples are EGb 761®, active ingredient in Tebokan®, or LI 1370 in Symfona®. The intervention of interest must be corrected to Ginkgo biloba extracts approved as HMP in Switzerland throughout the report. Numerous studies have highlighted major differences in chemical composition between Ginkgo FS and HMP, e.g. [1]. Preparations not compliant with Ph.Eur., with unclear specification, FS (e.g., GBE50), and HOM must be deleted from the study selection. Ph.Eur. specifies marker compounds that account for less than 34 % of the Ginkgo extract. Active ingredients such as EGb 761® or LI 1370 are not defined by Ph.Eur., but by their standardised production processes [2]. They are not interchangeable since significant differences in the composition of Ginkgo extracts approved as HMP in Switzerland have been identified [3]. It is therefore not possible to generalise the clinical evidence generated with one of these extracts to another extract [2, 4]. Clinical guidelines recommend individual Ginkgo extracts and not "Ginkgo biloba" in general [5-7]. For all studies selected, the Ginkgo extract used must be identified and the evidence derived from the study must be assigned to the specific extract only. 1 Wohlmuth H et al. Phytomedicine 2014. 21: 912-918 2 Kulic Z et al. Front Pharmacol 2022. 13: 1007746 3 Riesen W. Advances in Clinical and Medical Science 2024. 2: 11 4 Cohen M, Hunter J. Intern Med J 2017. 47: 992-998 5 DGN e.V., DGPPN e.V. (Ed.) S3-Leitlinie Demenzen, Version 4.0. 2023 6 Ihl R et al. World J Biol Psychiatry 2011. 12: 2-32 7 Swiss Memory Clinics, Nationale Plattform Demenz (Bundesamt für Gesundheit BAG), Therapieempfehlungen Demenz, Die Empfehlungen der Swiss Memory Clinics für die Therapie der Demenzerkrankungen. 2024.	We have modified the search and eligibility criteria to limit eligible studies to those with extracts approved as medicinal products in Switzerland.
8	In trials with Ginkgo extracts treatment durations have been short relative to disease duration. Long-term data for pharmacoeconomic models must be taken from observational studies, e.g. [8-11]. 8 García-Alberca JM et al. Alzheimer's Dement 2022. 8: e12338 9 Bohlken J et al. J Alzheimers Dis 2022. 86:703-709 10 Bohlken J et al. Brain Sci 2025. 15:12 11 Langguth B et al. Front Neurol 2024. 31:1402978	The protocol has been modified to include both randomized controlled trials (RCTs) and observational studies to inform efficacy, effectiveness, and safety.

SH	SH comment	Reply authors / BAG & implemented changes
8	For measuring cognition in MPDs only MMSE, MoCA and ADAS-Cog were identified. The Short Cognitive Performance Test (SKT), a composite scale of memory and attention, has been used to assess cognition in clinical trials with Ginkgo extract in dementia and must be included. The SKT has been developed for the detection of cognitive impairment, correlates with ADAS-cog and MMSE, and has been validated [12,13]. The IQWIG attests to its high reliability [14]. 12 Stemmler M et al. SKT Manual Edition 2015. Geromed GmbH, Erlangen, Germany 13 Ihl R et al. Pharmacopsychiatry 1999. 32: 248-54 14 IQWIG 2008. Bericht A05-19B	Although several measurement tools are specified in the protocol as examples, the list is not exhaustive and all tools related to the domain of interest (eg, cognition) will be considered eligible outcomes. The beginning of section 4.4 has been edited to clarify this point.
8	For dementia, caregiver burden is essential and must be included.	Although caregiver burden is an important factor in the context of dementia, it is not part of the healthcare payers‘ perspective which is applied in economic (OKP) analyses. The factor will be acknowledged in the ELSO chapter, when evidence is found in the scientific literature.
8	In MCI, common composite cognitive scales have ceiling effects which makes them not sensitive enough. Investigating cognitive domains known to be impaired in MCI is acceptable. Therefore, a variety of cognitive test are appropriate for assessment of cognition in MCI and need to be included [15, 16]. 15 CPMP/EWP/553/95 Rev.2 16 Hort J et al. Neuropsychiatr Dis Treat 2023. 19:647-660	Although several measurement tools are specified in the protocol as examples, the list is not exhaustive, and all tools related to the domain of interest (eg, cognition) will be considered eligible outcomes. No changes necessary.
8	In tinnitus, loudness is the most important outcome from the patient’s perspective and loudness reduction impacts treatment acceptance. CBT can reduce distress but does not alter loudness. Tinnitus loudness must be added as outcome parameter [17-19]. 17 Kok TE et al. Int J Audiol 2022;61:507-514 18 Rademaker MM et al. Front Neurol 2021;12:668880 19 Tyler RS. J Am Acad Audiol 2012;23:115-125	Tinnitus loudness has been added as an outcome of interest.
9	Die SFGG begrüsst die Initiative der Evidenz-Zusammenstellung zu Ginkgo Biloba und ist grundsätzlich mit der vorgeschlagenen Vorgangsweise einverstanden. Basiert auf Evidenzanalysen wird Ginkgo in der Altersmedizin primär in Prävention und Therapie von Hirnleistungsstörungen eingesetzt und seit rund 10 Jahren in den nationalen Behandlungsempfehlungen dafür empfohlen (Quelle: S3-Leitlinie Demenzen - Living Guideline. Version: 4.0 Stand: 28.11.2023, PDF als Attach beigelegt). Translation: The SFGG welcomes the initiative of compiling evidence on ginkgo biloba and generally agrees with the proposed approach. Based on evidence analysis, ginkgo is used in geriatric medicine primarily in the prevention and treatment of brain disorders and has been recommended for this purpose in national treatment recommendations for about 10 years (source: S3 Guideline on Dementia - Living Guideline. Version: 4.0 as of: 28.11.2023, PDF attached).	Thank you for this comment. No changes necessary.
9	Ein im HTA völlig ausgeblendeter Punkt ist die Herstellungs-Qualität der verwendeten Ginkgo Biloba Produkte in Studien und der geplante Rückschluss auf Ginkgo Biloba-assoziierte Wirkungen generell. Neben der Extrakt-Standardisierung im Labor ist z.B. in unserer Ansicht auch die Herkunftsqualität (Anbau, kontrollierte Trocknungsprozesse, Verschmutzungsanteile etc.) des Rohproduktes entscheidend. Translation: One point that was completely ignored in the HTA is the manufacturing quality of the Ginkgo Biloba products used in studies and the planned conclusion about Ginkgo Biloba-associated effects in general. In addition to the extract standardization in the laboratory, in our view, for example, the	We have modified the search and eligibility criteria to limit eligible studies to those with extracts approved as medicinal products in Switzerland.

SH	SH comment	Reply authors / BAG & implemented changes
	quality of origin (cultivation, controlled drying processes, contamination levels, etc.) of the raw product is also crucial.	
9	Die aktuell im Protokoll hinsichtlich Wirksamkeit bei Hirnleistungsstörungen gewählten Endpunkte sind state of the art, vergessen aber die Messung der Caregiver-Belastung, ein Endpunkt der seit Jahren integrativer Bestandteil von Demenz-Forschungsprotokollen ist. Translation: The endpoints currently selected in the protocol regarding efficacy in cases of brain dysfunction are state of the art, but they forget to measure caregiver strain, an endpoint that has been an integral part of dementia research protocols for years.	Although caregiver burden is an important factor in the context of dementia, it is not part of the healthcare payers' perspective which is applied in economic (OKP) analyses. The factor will be acknowledged in the ELSO chapter, when evidence is found in the scientific literature.
9	Wir begrüssen bei diesem Protokoll auch den besonderen Blick auf mögliche Nebenwirkungen, insb. ein erhöhtes Blutungsrisiko. In unseren dafür gemachten eigenen Evidenzüberprüfungen in der bestehenden Ginkgo Literatur sind wir zum Schluss gekommen, dass Ginkgo weder Plättchenfunktion noch die Gerinnungskaskade beeinflusst und entsprechend mit keinem zusätzlichen Blutungsrisiko behaftet ist. Translation: We also welcome the special focus on possible side effects in this protocol, particularly an increased risk of bleeding. In our own evidence reviews in the existing ginkgo literature, we concluded that ginkgo does not affect platelet function or the coagulation cascade and is therefore not associated with any additional risk of bleeding.	Thank you for this comment. No changes necessary.
9	Wir sehen den Einsatz von Ginkgo Biloba im ganzen Spektrum von dementiellen Erkrankungen, aber vor allem in Prävention bei Hochrisikopatienten und dementiellen Frühstadien. Die multiplen Wirkungsmechanismen lassen hier auch generelle Anti-Aging Effekte (mit entsprechend herausgezögertem Demenzbeginn) erwarten, die heute mittels epigenetischer Altersuhren auch gemessen werden könnten. Translation: We see the use of Ginkgo Biloba in the whole spectrum of dementing diseases, but especially in the prevention in high-risk patients and in the early stages of dementia. The multiple mechanisms of action also suggest general anti-ageing effects (with a corresponding delay in the onset of dementia), which could also be measured today using epigenetic age clocks.	Thank you for this comment. Patients with any type of cognitive decline, including early stages of dementia, will be eligible for inclusion. In addition, all measures of cognition will be included. No changes necessary.
10	Page 5, 3.1 Technology description: Additionally to the cited CYP-enzymes, ginkgo may also influence UGT (Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase) substrates [Mohamed ME et al, Effects of herbal supplements (...), Planta Med., Mar 2011], as well as the drug transporters P-gylcoproteine [Fan L et al, Effect of Schisandra chinensis extract and Ginkgo biloba (...), Xenobiotica, Mar 2009] and Multidrug and toxin extrusion protein 1 (MATE1) [Kawasaki T et al, Components of Foods Inhibit (...), Biol Pharm Bull., Feb 2014]. Also pharmacodynamic interactions with psychoactive substances due to an inhibition of the uptake of serotonin and dopamine by ginkgo is theoretically possible [UpToDate]. The clinical relevance has yet to be determined. Additional specific Drug-Drug interactions (DDI) to be mentionned are: - the increased risk of seizure not only in people with epilepsy, but also in addition to other drugs lowering the seizure threshold like antipsychotics or metoclopramid [Gregory PJ. Seizure associated with Ginkgo biloba?, Ann Intern Med, Feb 2001] - lowering effects on the concentration of midazolam [Robertson SM et al, Effect of Ginkgo biloba extract (...), Curr Med Res Opin, Feb 2008] - Inhibition of tacrolimus metabolism [Bai J et al, Metabolic interaction between biflavonoids in Ginkgo biloba leaves and tacrolimus, Biopharm Drug Dispos, Apr 2023] In summary, due to the high potential for DDI with Ginkgo products, it could be interesting to list DDI separately as an outcome of interest.	Information on concomitant medications will be collected during the data extraction process. Drug-drug interactions associated with adverse events will be included in the Discussion chapter of the HTA review.

SH	SH comment	Reply authors / BAG & implemented changes
11	Die SGPP nimmt bezüglich Einsatz von Ginkgo Biloba bei der Behandlung von MCI und Demenz wie folgt Stellung: Unschärfen im Protokoll mit Bedeutung für pharmakoökonomische, rechtliche, ethische und sozialen Aspekte: 1. Verminderte mentale Leistungsfähigkeit, MCI/Demenz kann unterschiedliche Verlaufsformen aufweisen, welche von stabil bzw. reversibel zu sich progressiv verschlechternd reichen. Translation: The SGPP has the following position on the use of Ginkgo Biloba in the treatment of MCI and dementia: Uncertainties in the protocol with significance for pharmacoeconomic, legal, ethical and social aspects: 1. Decreased mental performance, MCI/dementia can take different forms, ranging from stable or reversible to progressively deteriorating.	Neither the search nor the eligibility criteria are limited to specific types of dementia, and studies of patients with all types of cognitive decline will be included. No change implemented.
11	2. Die Alzheimer-Krankheit ist eine wichtige Ätiologie von MCI und Demenz. Bei der Autopsie werden jedoch am häufigsten gemischte Pathologien festgestellt und vaskuläre Veränderungen stellen die häufigsten Pathologien dar (Kapasi et al. Acta Neuropathol 2017;134:171-186). Daher müssen klinische Studien bei Patienten und Patientinnen mit gemischten und vaskulären Pathologien einbezogen werden. Gemischte und vaskuläre Fälle müssen demnach auch bei pharmakoökonomischen Modellen und in Bezug auf ethisch und soziale Aspekte berücksichtigt werden. Translation: 2. Alzheimer's disease is an important aetiology of MCI and dementia. However, at autopsy, mixed pathologies are most often observed and vascular changes are the most common pathology (Kapasi et al. Acta Neuropathol 2017;134:171-186). Therefore, clinical studies in patients with mixed and vascular pathologies must be included. Mixed and vascular cases must also be considered in pharmacoeconomic models and in relation to ethical and social aspects.	Neither the search nor the eligibility criteria are limited to specific types of dementia, and studies of patients with all types of cognitive decline will be included. Similarly, the ethical and social aspects across all types of dementia will be included in the ethical, legal, social, and organizational (ELSO) section of the HTA report. No change implemented.
11	3. Demenz wird häufig von klinisch bedeutsamen Verhaltens- und psychischen Demenzsymptomen (BPSD) begleitet. Diese treten bei den meisten Demenzpatienten auf und sind bereits im MCI-Stadium häufig (Savaskan et al. Praxis 2024; 113:34-43). Daher müssen für die Beurteilung der Bedeutung von Ginkgo alle Studien bei Patienten und Patientinnen mit MCI/Demenz einbezogen werden, auch solche mit BPSD. Translation: 3. Dementia is often accompanied by clinically significant behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD). These occur in most dementia patients and are already common in the MCI stage (Savaskan et al. Praxis 2024; 113:34-43). Therefore, to assess the importance of ginkgo, all studies in patients with MCI/dementia must be included, even those with BPSD.	All types of dementia and symptom experiences are eligible for inclusion. Outcomes related to behavioural and psychological symptoms of dementia have been clarified within the protocol (see section 4.4.1).
11	4. Bestimmte kognitive Einschränkungen werden durch die zugrunde liegende Pathologie definiert, z.B. Insulte. Diese stellen wichtige Untergruppen dar und müssen bei der klinischen Bedeutung von Ginkgo Präparaten einbezogen werden. Translation: 4. Certain cognitive impairments are defined by the underlying pathology, e.g. insults. These represent important subgroups and must be included in the clinical significance of ginkgo preparations.	Information about the specific condition and underlying pathology will be collected during the data extraction process. Additional details regarding potential subgroup analyses have been provided within section 6.1.3.3.
11	5. Die Bewertung der Wirksamkeit von Demenztherapien muss Wirkungen auf Kognition, Alltagsaktivitäten (AOL), klinischen Gesamteindruck und BPSD beinhalten. Im HTA-Protokoll werden AOL und BPSD miteinander vermischt, obwohl es sich um unterschiedliche Aspekte handelt, die getrennt bewertet werden müssen. Translation:	Outcomes related to ADLs and behavioural and psychological symptoms of dementia have been clarified within the protocol (see section 4.4.1).

SH	SH comment	Reply authors / BAG & implemented changes
	5. The assessment of the efficacy of dementia therapies must include effects on cognition, activities of daily living (ADL), clinical global impression and BPSD. In the HTA protocol, ADL and BPSD are mixed together, although they are different aspects that need to be assessed separately.	
11	6. Die Standardbehandlung der Alzheimer Demenz sollte nicht überoptimistisch dargestellt werden. Behandlungen mit Acetylcholinesterasehemmern werden oft vorzeitig abgebrochen, häufig aufgrund von Nebenwirkungen. Behandlungen über 12 Monate finden bei max. 50% bis 80% der Patienten und Patientinnen statt (Byun et al. Sci Rep 2022; 12:4451; Mattli et al. HTA Report 2022). Behandlungen mit monoklonalen Antikörpern wie Lecanemab und Donanemab sind nur für eine sehr begrenzte Untergruppe von Patienten und Patientinnen geeignet (Frimmer, Martin 2024). Das Fortschreiten der Alzheimer-Demenz wird durch diese Medikamente um rund fünf bis zehn Monate verzögert (Hartz et al. 2024). Eine vergleichbare Verzögerung wurde für die derzeit zugelassenen Acetylcholinesterasehemmer und Ginkgo Biloba Extrakte geschätzt (Wettstein. Phytomedicine 1999; 6: 393-401). Dies muss in pharmakoökonomischen Modellen und Überlegungen zu den ethischen und sozialen Aspekten berücksichtigt werden. Translation: 6. The standard treatment for Alzheimer's disease should not be overoptimistically presented. Treatments with acetylcholinesterase inhibitors are often discontinued prematurely, frequently due to side effects. Treatments over 12 months take place in a maximum of 50% to 80% of patients (Byun et al. Sci Rep 2022; 12:4451; Mattli et al. HTA Report 2022). Treatments with monoclonal antibodies such as lecanemab and donanemab are only suitable for a very limited subgroup of patients (Frimmer, Martin 2024). These medications delay the progression of Alzheimer's disease by around five to ten months (Hartz et al. 2024). A comparable delay was estimated for the currently approved acetylcholinesterase inhibitors and ginkgo biloba extracts (Wettstein. Phytomedicine 1999; 6: 393-401). This must be taken into account in pharmacoeconomic models and considerations of ethical and social aspects.	We have added this information to the protocol background. Treatment discontinuation is also an eligible safety outcome that will be assessed during the review process.
11	7. Demenz belastet das Schweizer Gesundheitssystem vor allem über Pflegekosten (Mattli et al. HTA Report 2022). Daher müssen pharmakoökonomische Bewertungen vor allem auf Modellierungen von Pflegekosten beruhen. Translation: 7. Dementia places a significant burden on the Swiss healthcare system, particularly in terms of nursing costs (Mattli et al. HTA Report 2022). Therefore, pharmacoeconomic evaluations must be based primarily on modeling of nursing costs.	Nursing costs will be included as an outcome alongside other direct healthcare costs. This has been clarified within section 4.4 of the protocol.
11	Schlussfolgerung: Für die klinische Praxis wesentliche Aspekte sind im vorliegenden HTA Report nicht berücksichtigt. Daher lehnt die SGPP die Rückstufung von Ginkgo Biloba kategorisch ab. Zusammenfassung: Ginkgo Biloba SL-Präparate sind wichtig für die Therapie in der Alterspsychiatrie. Ihre Wirksamkeit ist durch RCTs nachgewiesen und evidenzbasiert. Sie wurden in den S3-Leitlienien für Demenz hochgestuft und sind Teil der Behandlungsempfehlungen von Swiss Memory Clinics. Viele Ärzte und Ärztinnen ziehen Ginkgo Präparate den synthetischen Antidementiva wie Acetylcholinesterasehemmer vor aufgrund der besseren Verträglichkeit und Akzeptanz durch die Patienten und Patientinnen, was zu besserer Compliance und Therapieadhärenz führt. Daher sollten Ginkgo Biloba Präparate als SL Medikamente unverändert über die OKP verfügbar bleiben. Translation: Conclusion:	References to relevant clinical practice guidelines have been added throughout the protocol and will be used as a guide during synthesis and report development.

SH	SH comment	Reply authors / BAG & implemented changes
	Essential aspects for clinical practice are not considered in the present HTA report. Therefore, the SGPP categorically rejects the downgrading of Ginkgo biloba. Summary: Ginkgo biloba SL products are important for therapy in geriatric psychiatry. Their efficacy is proven through RCTs and is evidence-based. They have been upgraded in the S3 guidelines for dementia and are part of the treatment recommendations of Swiss Memory Clinics. Many physicians prefer Ginkgo preparations over synthetic antidementive agents such as acetylcholinesterase inhibitors due to better tolerability and acceptance by patients, leading to improved compliance and therapy adherence. Therefore, Ginkgo biloba preparations should remain available as SL medications unchanged through the OKP (Obligatory Health Insurance).	
12	Dear ladies and gentlemen, thank you very much for launching an initiative to investigate the value of ginkgo biloba in the treatment of certain forms of vertigo and tinnitus. The SGORL supports this approach, since many patients with these conditions are treated by specialist colleagues in the field of our society. Nevertheless, it is important to emphasize that for many forms of tinnitus and vertigo there is still no definitive explanation of the pathophysiological mechanisms. This also explains why there is often no causal therapy for these symptoms that can reliably eliminate the symptoms or at least significantly alleviate them. Thus, in therapy, medications are sometimes used whose evidence is not fully supported by all scientific standards. Therefore, certain medications with few side effects, especially in mild cases of tinnitus or dizziness, are an alternative that can be helpful for those affected. In decompensated cases of tinnitus, a different approach, such as cognitive behavioral therapy for tinnitus, is required anyway.	Thank you for this comment. All forms of vertigo and tinnitus are eligible for inclusion in this review, and where possible and appropriate, results will be reported by underlying pathology and severity. Additional details regarding potential subgroup analyses have been provided within section 6.1.3.3.
12	After carefully reading the protocol, we would suggest some adaptations. • Page 1, chapter 1: Gingko biloba is currently approved for coverage in Switzerland for the treatment of the following vestibular symptoms: “Vertigo” and “Schwindel, Schwindelgefühl, …" (ref. 1). The two latter terms are best translated into English as "dizziness".Therefore we recommend to expand the literature search and the HTA to “vertigo AND/OR dizziness”.	Thank you for this suggestion. The PICO has been amended accordingly. Furthermore, Vertigo and dizziness will both be used as search term to search the literature
12	• Page 2, chapter 2.1: Memantine is an NMDA receptor antagonist (not agonist).	Thank you for this correction. We have made this change.
12	• Page 3, chapter 2.3: Vertigo is NOT a type of dizziness, and the two terms should not be used interchangably. According to the classification of vestibular symptoms by the Barany Society, “vertigo” and “dizziness” are two distinct forms of vestibular symptoms (Bisdorff et al., J Vestib Res. 2009;19(1-2):1). Therefore, we recommend to change “vertigo” to “vertigo and/or dizziness” or “vestibular symptoms” throughout the protocol.	We have edited section 2.3 to clarify that vertigo is not a type of dizziness.
12	• Page 4, 4th line, “acute vestibular dysfunction”: the proper term is “acute unilateral vestibulopathy (AUVP)” (Strupp M et al., J Vestib Res. 2022;32(5):389).	Thank you for this correction. We have made this change.
12	• Page 4, 2nd paragraph, ref. 32. This paper only refers to the time course of vertigo attacks in Menière’s disease, but not BPPV and vestibular migraine.	We have removed this sentence as part of the general feedback not to overstate the benefits of other treatments.
12	• Page 4, ginkgo biloba and vestibular system: We recommend to add the following literature: Lindner M et al., Front Neurol. 2019, 10:147. Hamann KF, HNO. 2007, 55(4):258.	These references have been added to the protocol within section 2.3.
12	• Page 4, last section: the sentence “Treatment of the underlying cause of tinnitus may reduce or resolve symptoms completely (39)” should be eliminated, because it sounds too optimistic.	We have removed this sentence.
12	• Page 5, first section: the approach with CBT should be considered as the gold standard for most forms of tinnitus with severe impact on the daily life (decompensated tinnitus).	We have added this information to section 2.4 of the protocol.

SH	SH comment	Reply authors / BAG & implemented changes
12	• Page 6, Table 1: Indications: According to ref. no.1, the indication is “vertigo”, not “dizziness” for all formulations except for Ginkgo Sandoz. Please reconcile.	We have modified Table 1 accordingly.
12	• Page 7, chapter 4.1.3: We recommend to mention the timing of the vestibular syndromes included (acute, episodic, chronic, see: Bisdorff AR, et al. Neurol Clin. 2015, 33(3):541, Table 1).	We have added this information as a footnote within section 4.1.3 of the protocol.
12	• Page 8, chapter 4.2 and 4.3: Why do co-interventions have to be reimbursed in Switzerland?	We have edited the protocol to clarify that interventions, comparators, and co-interventions are all limited to those approved in Switzerland to appropriately reflect real-world treatment availability. These treatments may or may not be reimbursed.
12	• Page 14, chapter 4.4.3: We recommend adding vestibular test results to the outcome parameters.	Thank you for this recommendation. Vestibular test results will be collected under the overall outcome of timing and intensity of vestibular symptoms.
12	• Page 16, the citation for the Tinnitus Questionnaire is not correct. The tinnitus-questionnaire (TQ) was published by R. Hallam in the UK and translated into German by G. Goebel and W. Hiller (HNO, 1994; 42:166-72).	We have added these references.
12	• Table 2: PICO. We recommend to broaden the outcome from “number and severity of acute vertigo episodes” to “timing and intensity of vestibular symptoms including patient-perceived handicap”.	We have made this change.
12	• Page 27, Table 6 and page 29, Table 7, note a): Please replace “MPD” with “vertigo / dizziness”.	Thank you for this correction. We have made this change.
12	• Page 35, Figure 1: is this two times the same figure?	The final protocol contains only one copy of Figure 1.
13	1) Neither in international perspective nor in the definition of BAG, HTA is a request to regulate reimbursement policy. Objective of an HTA is to transparently assess effectiveness, appropriateness and cost-effectiveness of a medical service to provide information for policy makers (appraisal). This needs to be corrected. References: https://www.inahta.org https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/versicherungen/krankenversicherung/krankenversicherung-leistungen-tarife/hta.html https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/versicherungen/krankenversicherung/krankenversicherung-leistungen-tarife/hta/hta-programm.html M. Schlander, et al. Schweizer HTA-Konsensus-Projekt: Eckpunkte für die Weiterentwicklung in der Schweiz. Basel, Bern, Solothurn und Wiesbaden, 19. 10. 2011. Akademien der Wissenschaften Schweiz, Methoden zur Bestimmung von Nutzen bzw. Wert medizinischer Leistungen und deren Anwendung in der Schweiz und ausgewählten europäischen Ländern (2012)	It is correct that the purpose of an HTA is to transparently assess the effectiveness, appropriateness, and cost-effectiveness of a medical technology to provide information for policy makers (appraisal).
13	2) Medline and Embase can differ in subheadings, keywords and filters. Defining database specific searches, also if performed via OVID SP, does not account for those differences. E.g. in MEDLINE, the key word „Cost and Cost analysis“ includes „Cost Benefit Analysis“ and „Cost Effectiveness Analysis“, whereas in EMBASE there are separate subject headings for cost benefit analysis and cost effectiveness analysis. In addition, the study types selected in the joint Embase / Medline search strategy do not include healtheconomic study types, although they are, albeit insufficiently, mentioned in the eligibility criteria in tables 4 to 7. The search protocol for Medline and Embase must be adapted to account for database specifics, research questions, transparency and traceability of results. This requires four protocols instead of the one drafted in table 10: 1. Search for clinical evidence in Medline 2. Search for clinical evidence in Embase 3. Search for healtheconomic evidence in Medline	The searches presented in the protocol have been modified so that there is a separate search strategy for each database. However, a single search strategy is used to identify both clinical evidence and health economic evidence. The search is laid out to identify publications that fall into any of the following categories: 1) eligible study design for clinical evidence (RCTs and observational studies); 2) report any economic outcomes such as healthcare costs, regardless of study design; or 3) health economic evaluation. Because the search strategy is not limited by population, this structure is the most efficient.

SH	SH comment	Reply authors / BAG & implemented changes
	4. Search for healtheconomic evidence in Embase	
13	3) Definitions of populations need to be consistent in chapters 4 and 6 of the HTA protocol.	The population definitions in these sections have been reviewed and standardized.
13	4) Concerning dementia, the HTA mixes ADL with behavioural and psychological symptoms of dementia. These are two independent dimensions that need to be analysed separately.	Outcomes related to ADLs and behavioural and psychological symptoms of dementia have been clarified within the protocol (see section 4.4.1).
13	5) The HTA report aims to present all and the best available evidence. Most of the literature on Ginkgo extracts is from China and relevant clinical trials are published in Chinese. The Cochrane Handbook states: „It is highly desirable that searches be conducted of appropriate national, regional ... bibliographic databases.“ Excluding Chinese language publications would exclude relevant clinical evidence. SLRs and meta-analyses are considered to present highest available level of evidence. Therefore, Chinese bibliographic databases must be searched, Chinese language publications must be included, and the results of all published SLRs and meta-analyses need to be searched, analyzed, and integrated into the evidence synthesis, pharmacoeconomic models and ELSO considerations.	Thank you for this suggestion. Due to concerns regarding access to the Chinese bibliographic databases, they will not be searched for this review. No change implemented.
13	6) Search string #97 “(review not systematic review).pt,ti.” must be deleted because it results in missing relevant references.	This line of the search has been modified (new search string: "review.pt. not (systematic adj2 review).pt,ti,ab.") to be more inclusive.
13	7) Central HTA domains designated by the EUnetHTA Core Model should be cited correctly. One domain is „Cost and economic evaluation“ (ECO).	This section of the protocol has been modified.
13	8) The healtheconomic research question neither complies with international standards, with comparable Swiss HTAs, nor with the objective of the Swiss HTA program, i.e. that medical services reimbursed by OKP must meet the criteria of effectiveness, appropriateness and cost-effectiveness. Budget impact analysis cannot replace cost effectiveness analysis (CEA). CEA, the healtheconomic question of primary relevance must be added.	In addition to the budget impact model, a systematic literature search for health economic evidence will be conducted. Economic outcomes such as ICERs, incremental and total costs, and incremental and total effects, such as QALYs, will be reported.
13	9) Current pharmacoeconomic models for Ginkgo have not been published, as they were not a condition for reimbursement. Therefore, all published pharmacoeconomic data must be used, regardless of the study design, to develop current models on this basis.	The clinical evidence eligibility criteria have been expanded to include observational studies. In addition, a systematic literature review (SLR) of health economic evaluations has been added to the protocol.
14	Das HTA-Protokoll will zusätzliche Kenntnisse gewinnen zum in der Europäischen Pharmakopöe monographierten «Ginkgonis extractum siccum raffinatum et quantificatum» (GBE), Monographie 1872, erstmals erschienen in Ausgabe 04/2008. Dieser Wirkstoff ist seit längerer Zeit in zugelassenen Arzneimitteln in Europa auf dem Markt. Im HTA muss unbedingt die korrekte Terminologie gemäss EMA und Swissmedic/HMG verwendet werden. Die Bezeichnung für einen Extrakt ist «Herbal Drug Preparation» und für Fertigarzneimittel «Herbal Medicinal Product» (HMP). Swissmedic/HMG verwenden dafür in deutscher Übersetzung «pflanzlicher Wirkstoff» und «pflanzliches Arzneimittel». In Ländern, die keine Zulassung von pflanzlichen Arzneimitteln kennen, werden Begriffe wie «Herbal supplement» verwendet. Diese sind hier nichtangebracht. Der europäische Arzneimittelmarkt kennt keine Supplemente. Translation: The HTA protocol aims to gain additional knowledge about the “Ginkgonis extractum siccum raffinatum et quantificatum” (GBE) monograph in the European Pharmacopoeia, monograph 1872, first published in the 04/2008 edition. This active ingredient has been on the market for a long time in approved medicinal products in Europe. In the HTA, it is essential to use the correct terminology according to EMA and Swissmedic/HMG. The term for an extract is “Herbal Drug Preparation” and for a finished	Terms used for ginkgo biloba have been modified throughout the report.

SH	SH comment	Reply authors / BAG & implemented changes
	medicinal product “Herbal Medicinal Product” (HMP). Swissmedic/HMG use the German translations “pflanzlicher Wirkstoff” and “pflanzliches Arzneimittel”. In countries that do not recognize the approval of herbal medicinal products, terms such as “herbal supplement” are used. These are not appropriate here. The European pharmaceutical market does not recognize supplements.	
14	Das HMPC hat die Wirksamkeit und Sicherheit von GBE bereits begutachtet. So erschien 2012 eine European Union Herbal Monograph mit den «well-established use» therapeutischen Indikatonen «HMP for the improvement of (age-associates) cognitive impairment and of qualitiy of life in mild dementia». Die Dosierung beträgt 240 mg/Tag. Diese Evaluation sollte im HTA-Protokoll ergänzt werden. Translation: The HMPC has already assessed the efficacy and safety of GBE. In 2012, a European Union Herbal Monograph was published with the “well-established use” therapeutic indications “HMP for the improvement of (age-associated) cognitive impairment and of quality of life in mild dementia”. The dosage is 240 mg/day. This evaluation should be added to the HTA protocol.	The HMPC monograph and assessment report have been incorporated into the protocol and will be referenced in the HTA report as appropriate.
14	Unter Berücksichtigung der Komplexität pflanzlicher Extrakte dürfen nur HMP, die den Anforderungen der PhEur entsprechen, in die Bewertungen einbezogen werden. Dies ist in den Tabellen 4–7 unter «Interventions» wie in Tabelle 2 anzugeben. Ginkgo-Produkte ohne eine Arzneimittel-Zulassung können aufgrund grundsätzlich anderer Rahmenbedingungen bei Vertrieb und Herstellung nicht mit den im HTA-Protokoll gelisteten Ginkgo-Zubereitungen (Tabelle 1) gleichgesetzt werden. Translation: Considering the complexity of herbal extracts, only HMPs that meet the requirements of the PhEur should be included in the assessments. This should be indicated in Tables 4–7 under “Interventions” as in Table 2. Ginkgo products without a drug approval cannot be equated with the ginkgo preparations listed in the HTA protocol (Table 1) due to fundamentally different conditions for distribution and production.	We have modified the search and eligibility criteria to limit eligible studies to those with extracts approved as medicinal products in Switzerland.
14	Für die Indikation «Symptomatic treatment of MPD» wird der zu erstellende HTA auf den HTA-Report «Medicines for Dementia due to Alzheimer's and Parkinson's Disease» zurückgreifen und zu ähnlichen Konklusionen kommen. Dabei ist zu beachten, dass Ginkgo-Präparate in der Schweiz eingesetzt werden, weil sie deutlich weniger NW zeigen, als synthetische AM und so dem Behandelnden erhebliche Vorteile bieten. Vergleicht man die Tagestherapiekosten mit den im HTA-Protokoll erwähnten und im oben genannten Bericht bewerteten Vergleichsprodukten in der SL, so sind die GBE-haltigen Arzneimittel meist billiger. Translation: For the indication “Symptomatic treatment of MPD”, the HTA to be prepared will draw on the HTA report “Medicines for Dementia due to Alzheimer's and Parkinson's Disease” and come to similar conclusions. It should be noted that ginkgo preparations are used in Switzerland because they show significantly fewer adverse reactions than synthetic drugs, thus offering the treating physician considerable advantages. If one compares the daily therapy costs with the reference products in the SL mentioned in the HTA protocol and evaluated in the above-mentioned report, the drugs containing GBE are usually cheaper.	The relevant HTA report(s) for other treatments will be referenced where appropriate. The budget impact analysis for Switzerland will compare the costs of ginkgo biloba with alternative treatment options. No changes implemented.
14	Die klinischen Daten erscheinen vielen Reviewern mangels klar definierter Endpunkte nicht eindeutig. Die Praxiserfahrung von ärztlichen Experten in der Schweiz muss deshalb in die Evaluation mit einbezogen werden (u.a. Prof Kressig, Uni Basel, Prof Savaskan, Universitätsspital Zürich, PD Dr Schapowal, bis vor zwei Jahren Mitglied der EAK, Autoren Ref. 33). Es stellt sich die Frage, ob sich das Resultat des aufwändigen HTA auf die WZW-Kriterien zum Verbleib der Ginkgo-Produkte in die SL umsetzen	Thank you for the information. Swiss medical experts will be involved during the HTA report phase to include their practical experience.

SH	SH comment	Reply authors / BAG & implemented changes
	lässt. Dass Ginkgo-Präparate der SL die WZW-Kriterien weiterhin erfüllen, erscheint allein anhand der hier genannten Vorteile gegeben. Translation: The clinical data appear inconclusive to many reviewers due to the lack of clearly defined endpoints. The practical experience of medical experts in Switzerland must therefore be included in the evaluation (including Prof. Kressig, University of Basel, Prof. Savaskan, University Hospital Zurich, PD Dr. Schapowal, until two years ago a member of the EAK, authors of ref. 33). The question arises as to whether the result of the extensive HTA on the WZW criteria can be used to determine whether the ginkgo products remain in the SL. The fact that ginkgo preparations in the SL continue to meet the WZW criteria seems to be based solely on the advantages mentioned here.	
14	Die Verwendung des GRADE-Systems zur Evidenzbewertung ist standardisiert, jedoch könnte die Anwendung bei heterogenen Studien mit verschiedenen Designs, Präparaten und Populationsdefinitionen komplex werden. Translation: The use of the GRADE system for evidence assessment is standardized, but its application could become complex in heterogeneous studies with different designs, preparations and population definitions.	Thank you for this note. Although it will be more complex than many reviews, it is possible to use GRADE across study designs. In addition, the strength of evidence will be assessed separately by condition. No changes implemented.
14	Die Budget-Impact-Modelle basieren auf Daten aus der Literaturrecherche. Es bleibt unklar, ob und wie Unsicherheiten z. B. in Bezug auf die Effektgrösse der GBE-Extrakte auf die Grunderkrankungen und auf die möglichen langfristigen Folgen wie psychische Komorbiditäten adäquat berücksichtigt werden. Translation: The budget impact models are based on data from the literature research. It remains unclear whether and how uncertainties, e.g. regarding the effect size of GBE extracts on the underlying diseases and on possible long-term consequences such as mental comorbidities, are adequately taken into account.	The budget impact model will include a sensitivity analysis which allows the assessment of the impact of altering model inputs. In addition to the budget impact model, a systematic literature search for health economic evidence will be conducted. Economic outcomes such as ICERs, incremental and total costs, and incremental and total effects, such as QALYs, will be reported.
14	Zum Protokoll unterbreiten wir folgende Verbesserungsvorschläge: Eine differenziertere Betrachtung der Heterogenität innerhalb der Indikationen, insbesondere für Demenztypen, Schwindel- und Tinnitusursachen. Translation: We suggest the following improvements to the protocol: A more differentiated consideration of the heterogeneity within the indications, especially for types of dementia, dizziness and tinnitus causes.	Section 6.1.3.3 has been modified to emphasize the anticipated heterogeneity within indications and prioritize subgroup analyses based on disease aetiology and subtype.
14	Klarere und detailliertere Kriterien für den Übergang von RCTs zu Beobachtungsstudien. Translation: Clearer and more detailed criteria for the transition from RCTs to observational studies.	The protocol has been modified to include both RCTs and observational studies to inform efficacy, effectiveness, and safety.
14	Stärkere Fokussierung auf längerfristige klinische Endpunkte und die Interpretation von Ergebnissen über verschiedene Studien hinweg. Translation: A stronger focus on longer-term clinical endpoints and the interpretation of results across different studies.	All time points are eligible; where available, results for longer-term clinical endpoints will be reported. No changes necessary.
14	Rezirkane und Tebokan sind in je 2 Wirkstärken auf dem Markt: 120 mg und 240 mg/Tablette. Translation: Rezirkane and Tebokan are each available on the market in two strengths: 120 mg and 240 mg/tablet.	Table 1 has been modified accordingly.

SH	SH comment	Reply authors / BAG & implemented changes
15	There is an urgent need to re-evaluate the best available evidence on the use of gingko biloba for cognitive disorders, peripheral arterial occlusive diseases, vertigo and tinnitus because current available data based on RCTs remain controversial and uncertain not to say null. Such a review is extremely challenging because of heterogeneous aetiologies on heterogeneous populations with frequent medication combinations. Dose and especially duration is also very questionable. This SLR initiative needs therefore to be implemented. The protocole is very clearly written and adequately addresses main questions. Tables, figures and references are informative.	Thank you for this comment. No changes necessary.
15	I have very few concerns: Safety: the interaction with anticoagulants and antiplatelet drugs , increasing the risk of bleeding should be added. AEs should definitely include bleeding.	Information on concomitant medications will be extracted during the data extraction process. Drug-drug interactions associated with adverse events will be discussed in the 'Discussion' chapter of the HTA review. All adverse events are eligible outcomes, so bleeding will be included. No changes necessary.
15	Cost and budget impact are not really detailed, compared to medical outcomes (cognition, HRQoL and so on).	Additional details have been included throughout section 4.4.
16	The Swiss Society for Angiology (SSA) has carefully reviewed the available evidence regarding the use of ginkgo biloba in the treatment of peripheral arterial occlusive disease (PAOD). Although preclinical studies indicate that ginkgo biloba may have anti-inflammatory, antioxidant, and vascular benefits, the evidence from clinical trials remains limited and inconclusive. Currently, ginkgo biloba products are approved and reimbursed in Switzerland for several indications, including PAOD, based on historical approval criteria. However, recent analyses conducted as part of the Federal Office of Public Health (FOPH) Health Technology Assessment (HTA) Program aim to reevaluate the efficacy, safety, and cost-effectiveness of this therapy. Preliminary findings suggest that while ginkgo biloba may offer some theoretical benefits, the clinical data supporting its use specifically for PAOD are inadequate to substantiate its continued reimbursement for this indication. The SSA recognizes the importance of evidence-based decision-making in guiding therapeutic options and ensuring responsible resource allocation. At this time, the SSA concludes that there is insufficient high-quality evidence to support the use of ginkgo biloba for PAOD. More robust, well-designed randomized controlled trials (RCTs) are required to validate its effectiveness and assess its long-term safety profile. Until such data become available, the routine use of ginkgo biloba for PAOD cannot be recommended. The SSA remains committed to closely monitoring developments in this area and will update its position as new evidence emerges.	Thank you for this comment. No changes necessary.
17	Das KVG sieht in Art. 32 die periodische Überprüfung aller Leistungen der Grundversicherung vor. Der Grundsatz der Überprüfung ist unbestritten. Zu prüfen ist: a) welche Verfahren für Komplementär- und Phytoarzneimittel KPA geeignet sind, b) ob die Voraussetzungen für eine sachliche und objektive Bewertung der untersuchten Arzneimittel gegeben sind. 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. 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. Forderungen	- 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. - Die notwendigen Grundlagen für die Durchführung und Bewertung von HTAs

SH	SH comment	Reply authors / BAG & implemented changes
	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 Vorschlag Das BAG setzt gemischte Expertengruppen (Fachexperten, Ökonomen, Wissenschaft, Verwaltung) für folgende Aufgaben ein: - Kriterien für Assessment und Appraisal von HTAs für Allopathika und KPAs definieren - 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. Translation: Article 32 of the KVG provides for the periodic review of all basic insurance benefits. The principle of the review is undisputed. The following should be examined: a) which procedures are suitable for complementary and herbal medicines (CHM), b) whether the conditions for an objective and objective assessment of the examined medicinal products are met. Regarding point a, it should be noted that HTAs are primarily intended for new technologies. Point b. must clearly be answered in the negative with regard to the special features of CHM. In order for HTAs to be carried out (assessment) and evaluated (appraisal) according to objective and factual criteria known in advance, it is imperative that these criteria be defined in advance. As long as these are lacking, the discretionary powers of the HTA contractors, the BAG and the EAK are so great that misinterpretations are to be feared. Demands 1. The SVKH urges the BAG to postpone the ongoing HTAs until the necessary bases for conducting and evaluating HTAs have been created. 2. The SVKH demands adequate professional expertise of the HTA experts in the evaluation of CHM as well as knowledge of the national regulatory environment. 3. Due to the insufficient expertise of the EAK members in the area of CHM, the SVKH demands that the appraisal of CHM experts be reviewed and that the evaluation be made available to the EAK. Proposal The BAG sets up mixed expert groups (technical experts, economists, science, administration) for the following tasks: - Define criteria for the assessment and appraisal of HTAs for allopathic and CHMs - Establish criteria for the inclusion of CHMs in the SL in accordance with Art. 14, 14a and 15 TPA and include them in the KVV/KLV. The SVKH submitted a proposal to the BAG in 2017 that has not been implemented.	sind längst 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 beizieht. Zudem sind in der EAK gemäss Art. 37*e* KVV zwei Mitglieder der Komplementärmedizin vertreten. - Danke für den Vorschlag, den das BAG zur Kenntnis nimmt. - Die bei der Beurteilung der SL-Aufnahme anwendbaren Kriterien sind heute bereits genügend definiert.

SH	SH comment	Reply authors / BAG & implemented changes
17	Medizinische Kosten 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). Translation: Medical costs According to the HTA protocols, medical costs are to be evaluated. The savings are to be set in relation to the costs of the substituted drugs and the costs of non-treatment (consequential costs of a possible chronification).	The budget impact analysis for Switzerland will compare the costs of ginkgo biloba with alternative treatment options. No changes implemented.
17	Objektiven Vergleich mit Alternativen sicherstellen 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, Sicherheit, Folgekosten der UAW etc.). Die verschiedenen zur Verfügung stehenden Arzneimittel im gleichen Indikationskreis in der SL, sind miteinander zu vergleichen und zu bewerten. Translation: Ensure objective comparison with alternatives Absolute costs say little about cost-effectiveness or the cost-benefit ratio. In addition to medical costs, daily therapy costs and the outcome in relation to adverse drug reactions (ADRs; side effects, interactions, safety, follow-up costs of ADRs, etc.) should also be considered. The various drugs available in the same indication group in the SL should be compared and evaluated.	The budget impact analysis for Switzerland will compare the costs of ginkgo biloba with alternative treatment options. A systematic literature search for health economic evidence will be conducted.
17	Weitere Kriterien Das Wirkprinzip und die Verträglichkeit eines pflanzlichen Vielstoffgemisches kann nicht mit Allopathika verglichen werden. Ein Vergleich von Phytopräparaten mit Homöopathika und Nahrungsergänzungsmitteln NEM - wie im HTA vorgeschlagen - ist unhaltbar. Homöopathika haben kein vergleichbares Wirkprinzip, NEM rechtlich gesehen überhaupt keines. Translation: Further criteria The mode of action and tolerability of a plant-based mixture of many substances cannot be compared with allopathic drugs. Comparing phytopreparations with homeopathic and dietary supplements (DS) - as proposed in the HTA - is untenable. Homeopathic remedies have no comparable mode of action, and DS have none at all from a legal point of view.	We have modified the search and eligibility criteria to limit eligible studies to those with extracts approved as medicinal products in Switzerland.
17	Studienauswahl - Ein grosser Teil der Literatur über Ginkgo stammt aus China. Ein Ausschluss chinesischsprachiger Literatur ist aus wissenschaftlicher Sicht unhaltbar. Translation: Study selection – A large part of the literature on ginkgo comes from China. Excluding Chinese-language literature is untenable from a scientific point of view.	Thank you for this suggestion. Due to concerns regarding access to the Chinese bibliographic databases, they will not be searched for this review. No change implemented.
17	Patienten in klinischen Prüfungen sind nicht repräsentativ für die klinische Praxis. Pharmakoökonomische Modelle die primär auf den Ergebnissen klinischer Prüfungen beruhen bilden die Realität nicht ab (Porzsolt DOI: 10.1016/j.jval.2012.08.1632). Daten aus der Behandlungsrealität schließen Lücken für Pharmakoepidemiologie und Pharmakoökonomie. Sie liefern relevante Informationen, z. B. zu zusätzlichen Nutzen oder zur Modellierung von Kosten. Beobachtungsstudien nur einzubeziehen, wenn nicht ausreichend RCTs gefunden werden, ist nicht akzeptabel (siehe Saldanha et al. DOI: 10.23970/AHRQEPCMETHODSGUIDENRSI; Toews et al. DOI: 10.1002/14651858.MR000034.pub3). Die Schwelle „weniger als 3 RCT“ ist willkürlich. Alle Beobachtungsstudien einschließlich Fall-Kontroll-Studien sind in die Bewertung aufzunehmen. Für Beobachtungsstudien	The protocol has been modified to include both RCTs and observational studies to inform efficacy, effectiveness, and safety.

SH	SH comment	Reply authors / BAG & implemented changes
	angemessene Analysemethoden, z. B. Regressionsmodelle, sind einzu-schliessen. Translation: Patients in clinical trials are not representative of clinical practice. Pharmacoeconomic models based primarily on the results of clinical trials do not reflect reality (Porzsolt DOI: 10.1016/j.jval.2012.08.1632). Real-world data close gaps for pharmacoepidemiology and pharmacoeconomics. They provide relevant information, e.g. on added benefit or cost modeling. It is not acceptable to only include observational studies if an insufficient number of RCTs are found (see Saldanha et al. DOI: 10.23970/AHRQEPCMETHODSGUIDENRSI; Toews et al. DOI: 10.1002/14651858.MR000034.pub3). The threshold of “less than three RCTs” is arbitrary. All observational studies, including case-control studies, should be included in the assessment. Appropriate analytical methods for observational studies, such as regression models, should be included.	