

**Zusammenfassende Dokumentation**  
**zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie**  
**in Anlage III Nummer 12:**

**Antidiarrhoika**

Vom 17. Juni 2010

**Inhaltsverzeichnis**

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss</b>	<b>2</b>
1.	Rechtsgrundlagen	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
3.	Verfahrensablauf	4
4.	Beschluss	5
5.	Anhang	7
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren</b>	<b>9</b>
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b>	<b>11</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	13
2.	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen	24
3.	Auswertung der Stellungnahmen	25

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlagen**

Der in § 92 Abs. 1 Satz 1 SGB V enthaltene Richtlinienauftrag ermächtigt den G-BA, in untergesetzlichen Rechtsnormen den Umfang und die Modalitäten der Arzneimittelversorgung mit verbindlicher Wirkung sowohl für die Vertragsärzte und die Krankenkassen als auch für die Versicherten in konkretisierender Weise zu regeln. Der Richtlinienauftrag präzisiert das Wirtschaftlichkeitsgebot im Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung (§§ 2, 12, 70 Abs. 1, 72 Abs. 2). Er zielt darauf, unter Berücksichtigung des Versorgungsstandards des § 2 Abs. 1 Satz 3 i. V. m. § 12 Abs. 1 SGB V Grundlagen für eine medizinisch notwendige und wirtschaftliche ärztliche Behandlungs- und Verordnungsweise verbindlich festzulegen.

Er kann dabei die Verordnung von Arzneimitteln einschränken oder ausschließen, wenn nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse der diagnostische oder therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit oder die Wirtschaftlichkeit nicht nachgewiesen sind sowie wenn insbesondere ein Arzneimittel unzweckmäßig oder eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem diagnostischen oder therapeutischen Nutzen verfügbar ist (§ 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 3 SGB V).

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der Einsatz von Motilitätshemmern ist nach kolorektalen Resektionen in der postoperativen Adaptationsphase sowie bei schweren und länger andauernden Diarrhöen, auch wenn diese therapie-induziert sind, sofern eine kausale oder spezifische Therapie nicht ausreichend ist, von dem Verordnungs Ausschluss von Antidiarrhoika nach Nummer 12 der Anlage III auszunehmen.

Eine längerfristige Anwendung (über 4 Wochen) bedarf dabei aber der besonderen Dokumentation und Verlaufsbeobachtung.

Die bisherige Formulierung „ausgenommen Motilitätshemmer bei Kolektomie in der post-operativen Phase“ für eine ausnahmsweise Verordnungsfähigkeit von Motilitätshemmern führte zu vermehrten Nachfragen wie z. B. der Dauer der postoperativen Phase. Die Änderung in „ausgenommen Motilitätshemmern nach kolorektalen Resektionen in der post-operativen Adaptationsphase“ soll der Klar-

stellung dienen. Die postoperative Adaptationsphase umfasst nicht nur den kurzen Zeitraum nach einer Resektion, sondern auch einen längeren, u.U. über Jahre dauernden Prozess, in dem eine Adaptation trainiert werden soll und erreicht werden kann.

Darüberhinaus sollen Motilitätshemmer zur Anwendung bei schweren und länger andauernden Diarrhöen, auch wenn diese therapie-induziert sind, sofern eine kausale oder spezifische Therapie nicht ausreichend ist, von dem bestehenden Verordnungsausschluss für Antidiarrhoika in Anlage III Nummer 12 ausgenommen werden. Als schwere Diarrhöen sind solche anzusehen, die zu einem Anstieg der Stühle auf 7 und mehr pro Tag und/oder heftigen Krämpfen sowie Inkontinenz, was die Aktivitäten des täglichen Lebens beeinträchtigt, führen oder solche, die bei Kolostomie-Patienten zu einer starken Zunahme von breiig wäßrigem Stuhlgang führen, was die normalen Aktivitäten beeinträchtigt (vgl. Terminologiekriterien des National Cancer Institute für unerwünschte Ereignisse bei Krebstherapie

<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/gastrointestinalcomplications/HealthProfessional/Table1> ).

Schwere und länger andauernde Diarrhöen, die als therapie-induziert gelten, können entweder unter einer medizinischen Behandlung auftreten (z.B. bei einer Strahlenkolitis) oder als Nebenwirkung einer Arzneimittelanwendung (laut Angaben in der Fachinformation).

Neben der Behandlung von Durchfällen nach kolorektalen Resektionen in der post-operativen Adaptationsphase sowie auch in den o. g. Fällen von schweren und länger andauernden Diarrhöen kann der Einsatz von Motilitätshemmern als medizinisch notwendig angesehen werden.

Die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eingegangenen Stellungnahmen nehmen inhaltlich nicht Bezug auf die Änderung der Regelung zur ausnahmsweisen Verordnungsfähigkeit von Motilitätshemmern, sondern schlagen die Aufnahme weiterer Ausnahmeregelungen in Nummer 12 der Anlage III vor. Die Auswertung hat ergeben, dass auf Basis der eingereichten Unterlagen eine Ausnahmeregelung zur Verordnungseinschränkung von Antidiarrhoika für keines der vorgeschlagenen Arzneimittel gerechtfertigt ist.

### 3. Verfahrensablauf

Zur Vorbereitung seiner Beratungen über Änderungen der Arzneimittel-Richtlinie hat der Unterausschuss „Arzneimittel“ eine Arbeitsgruppe beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt.

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG „AM-RL“	10. Juni 2009	Beratung über die Änderung der AM-RL hinsichtlich Antidiarrhoika
AG „AM-RL“	28. Juli 2009	Beratung über die Änderung der AM-RL hinsichtlich Antidiarrhoika
12. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	8. September 2009	Beratung des Beschlussentwurfs über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AM-RL
13. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	6. Oktober 2009	Konsentierung des Beschlussentwurfs über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AM-RL
16. Sitzung des Plenums gemäß § 91 SGB V	15. Oktober 2009	Beschluss über die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AM-RL in Anlage III
16. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	12. Januar 2010	Beratung über die eingegangenen Stellungnahmen
AG „Nutzenbewertung“	16. März 2010	Beratung der Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen und Vorbereitung einer Beschlussempfehlung
20. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	6. April 2010	Bericht über die Ergebnisse der Beratungen in der AG „Nutzenbewertung“
20. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	11. Mai 2010	Konsentierung des Beschlussentwurfs über die Änderung der AM-RL
Sitzung des Plenums gemäß § 91 SGB V	17. Juni 2010	Beschluss über die Änderung der AM-RL in Anlage III

#### 4. **Beschluss**

**Beschluss**  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in**  
**Anlage III Nummer 12:**  
**Antidiarrhoika**

Vom 17. Juni 2010

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 17. Juni 2010 die Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. Juli 2010 (BAnz. S. 2 655), beschlossen:

I. In Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie wird Nummer 12 wie folgt gefasst:

12. Antidiarrhoika,

- a) ausgenommen Elektrolytpräparate zur Rehydratation bei Säuglingen, Kleinkindern und Kindern bis zum vollendeten 12. Lebensjahr
- b) ausgenommen *Saccharomyces boulardii* nur bei Kleinkindern und Kindern bis zum vollendeten 12. Lebensjahr zusätzlich zu Rehydratationsmaßnahmen
- c) ausgenommen Motilitätshemmer
  - aa) nach kolorektalen Resektionen in der post-operativen Adaptationsphase,
  - bb) bei schweren und länger andauernden Diarrhöen, auch wenn diese therapie-induziert sind, sofern eine kausale oder spezifische Therapie nicht ausreichend ist.

Eine längerfristige Anwendung (über 4 Wochen) bedarf der besonderen Dokumentation und Verlaufsbeobachtung.

II. Die Änderung tritt am Tag nach ihrer Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 17. Juni 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hess

## 5. Anhang

### 5.1 Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V



Bundesministerium  
für Gesundheit

13. Aug 2010  
1743

Bundesministerium für Gesundheit, 53107 Bonn

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

Original:			
Kopie:			
Eingang: 13. Aug. 2010			
GF	M-VL	QS-V	AM
P/Ö	Recht	FB-Med.	Verw.

REFERAT

213

BEARBEITET VON

Walter Schmitz

HAUSANSCHRIFT

Rochusstraße 1, 53123 Bonn

POSTANSCHRIFT

53107 Bonn

UP

TEL

+49 (0)228 99 441-3103

FAX

+49 (0)228 99 441-4924

E-MAIL

walter.schmitz@bmg.bund.de

INTERNET

www.bmg.bund.de

Bonn, 11. August 2010

AZ

213 - 44746 - 1

#### Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 17.06.2010

hier: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

1. in Anlage III Nr. 12:  
Antidiarrhoika
2. Anlage VI – Off-Label-Use:  
Octreotid beim hepatozellulären Karzinom

Sehr geehrte Damen und Herren,

die von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegten o.a. Beschlüsse vom 17.06.2010 zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie werden nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

Dr. Tautz

## 5.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz. Nr. 133 (S. 3015) vom 03.09.2010

### ■ Bundesministerium für Gesundheit

[1697 A]

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses  
des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie  
in Anlage III Nummer 12:  
Antidiarrhoika  
Vom 17. Juni 2010**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 17. Juni 2010 die Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. Juli 2010 (BAnz. S. 2655), beschlossen:

In Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie wird Nummer 12 wie folgt gefasst:

I.

12. Antidiarrhoika,

- a) ausgenommen Elektrolytpräparate zur Rehydratation bei Säuglingen, Kleinkindern und Kindern bis zum vollendeten 12. Lebensjahr
- b) ausgenommen *Saccharomyces boulardii* nur bei Kleinkindern und Kindern bis zum vollendeten 12. Lebensjahr zusätzlich zu Rehydratationsmaßnahmen
- c) ausgenommen Motilitätshemmer
  - aa) nach kolorektalen Resektionen in der post-operativen Adaptationsphase,
  - bb) bei schweren und länger andauernden Diarrhöen, auch wenn diese therapie-induziert sind, sofern eine kausale oder spezifische Therapie nicht ausreichend ist.

Eine längerfristige Anwendung (über 4 Wochen) bedarf der besonderen Dokumentation und Verlaufsbeobachtung.

II.

Die Änderung tritt am Tag nach ihrer Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 17. Juni 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende  
H e s s

## **B. Bewertungsverfahren**

Der G-BA kann nach § 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 3 SGB V die Verordnung von Arzneimitteln einschränken oder ausschließen, wenn nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse der diagnostische oder therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit oder die Wirtschaftlichkeit nicht nachgewiesen sind sowie wenn insbesondere ein Arzneimittel unzweckmäßig oder eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem diagnostischen oder therapeutischen Nutzen verfügbar ist.

Der G-BA hat dementsprechend in Anlage III Nummer 12 der am 1. April 2009 in Kraft getretenen Neufassung der Arzneimittel-Richtlinie die Verordnungsfähigkeit von Antidiarrhoika eingeschränkt.

Der Wortlaut des Ausnahmetatbestandes „ausgenommen Motilitätshemmer bei Kolektomie in der post-operativen Phase“ für eine ausnahmsweise Verordnungsfähigkeit von Motilitätshemmern führte zu vermehrten Nachfragen wie z. B. der Dauer der postoperativen Phase. Die Änderung dieses Ausnahmetatbestandes in „ausgenommen Motilitätshemmern nach kolorektalen Resektionen in der postoperativen Adaptationsphase“ soll der Klarstellung dienen. Die postoperative Adaptationsphase umfasst nicht nur den kurzen Zeitraum nach einer Resektion, sondern auch einen längeren, u.U. über Jahre dauernden Prozess, in dem eine Adaptation trainiert werden soll und erreicht werden kann.

Darüberhinaus sollen Motilitätshemmer zur Anwendung bei schweren und länger andauernden Diarrhöen, auch wenn diese therapie-induziert sind, sofern eine kausale oder spezifische Therapie nicht ausreichend ist, von dem bestehenden Verordnungs Ausschluss für Antidiarrhoika in Anlage III Nummer 12 ausgenommen werden. Als schwere Diarrhöen sind solche anzusehen, die zu einem Anstieg der Stühle auf 7 und mehr pro Tag und/oder heftigen Krämpfen sowie Inkontinenz, was die Aktivitäten des täglichen Lebens beeinträchtigt, führen oder solche, die bei Kolostomie-Patienten zu einer starken Zunahme von breiig wäßrigem Stuhlgang führen, was die normalen Aktivitäten beeinträchtigt (vgl. Terminologiekriterien des National Cancer Institute für unerwünschte Ereignisse bei Krebstherapie

<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/gastrointestinalcomplications/HealthProfessional/Table1> ).

Schwere und länger andauernde Diarrhöen, die als therapie-induziert gelten, können entweder unter einer medizinischen Behandlung auftreten (z.B. bei einer

Strahlenkolitis) oder als Nebenwirkung einer Arzneimittelanwendung (laut Angaben in der Fachinformation).

Neben der Behandlung von Durchfällen nach kolorektalen Resektionen in der post-operativen Adaptationsphase sowie auch in den o. g. Fällen von schweren und länger andauernden Diarrhöen kann der Einsatz von Motilitätshemmern als medizinisch notwendig angesehen werden.

### C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V wird den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Folgende Organisationen wurden angeschrieben:

Stellungnahmeberechtigte Organisation:	Adresse	
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Am Hofgarten 5	53113 Bonn
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	Am Gaenslehen 4 - 6	83451 Piding
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Ubierstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e.V.	Saarbrücker Str. 7	10405 Berlin
Gesellschaft für Phytotherapie e.V.	Oranienburger Chaussee 25	13465 Berlin
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Darüberhinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht (BAnz. Nr. 169 (S. 3 828) vom 10.11.2009).

BAnz. Nr. 169 (S. 3 828) vom 10.11.2009

■ **Bundesministerium für Gesundheit**

**Bekanntmachung** [1271 A]  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**gemäß § 91 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch**  
**(SGB V)**

**Vom 15. Oktober 2009**

Der Gemeinsame Bundesausschuss beabsichtigt, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

Änderung der Arzneimittel Richtlinie  
in Anlage III Nummer 12: Antidiarrhoika

Gemäß § 92 Absatz 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene zu den beabsichtigten Änderungen der Arzneimittel-Richtlinie Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Die entsprechenden Entwürfe zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie werden zu diesem Zweck folgenden Organisationen und Verbänden mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 5. November 2009 zugeleitet: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z), Bundesvereinigung deutscher Apothekerverbände (ABDA), Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI), Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA), Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH), Deutscher Generikaverband e.V., Pro Generika e.V., Bundesverband der Arzneimittelimporteure e.V. (BAI), Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V., Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V., Gesellschaft für Phytotherapie e.V.

Stellungnahmen zu diesen Entwürfen einschließlich Literatur – wenn möglich in elektronischer Form (per CD-ROM oder per E-Mail) – sind bis zum

8. Dezember 2009

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Geschäftsführung  
Auf dem Seidenberg 3a  
53721 Siegburg

E-Mail bezüglich des Beschlusses zur Anlage III:  
nutzenbewertung@g-ba.de

Betroffene pharmazeutische Unternehmen, die nicht Mitglieder der oben genannten Verbände sind, erhalten den Entwurf sowie die tragenden Gründe bei der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die Beschlüsse und die tragenden Gründe können auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) eingesehen werden.

Berlin, den 15. Oktober 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende  
H e s s

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 1763, 53707 Siegburg

An die  
Stellungnahmeberechtigten  
gemäß § 92 Abs. 3a SGB V

gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
"Arzneimittel"

**Besuchsadresse:**  
Auf dem Seidenberg 3a  
53721 Siegburg

**Ansprechpartner/in:**  
Petra Nies  
Abteilung Arzneimittel

**Telefon:**  
02241 9388394

**Telefax:**  
02241 9388501

**E-Mail:**  
petra.nies@g-ba.de

**Internet:**  
www.g-ba.de

**Unser Zeichen:**  
PN/uh

**Datum:**  
5. November 2009

**Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL)  
hier: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage III Nr. 12: Antidiarrholika**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 15. Oktober 2009 beschlossen, das Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage III Nr. 12

**„Antidiarrholika“**

einzuweisen.

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 92 Abs. 3a SGB V erhalten Sie bis zum

**8. Dezember 2009**

Gelegenheit zur Abgabe Ihrer Stellungnahme. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt.

Sollten Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch wissenschaftliche Literatur ergänzen, ist diese im Volltext Ihrer Stellungnahme beizufügen und die Stellungnahme obligat durch standardisierte und vollständige Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisse zu ergänzen.

Wir möchten darauf hinweisen, dass nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, bei der Auswertung Ihrer Stellungnahme berücksichtigt werden kann.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:  
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·  
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenärztliche Bundesvereinigung, Köln



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur richten Sie bitte in elektronischer Form  
(per E-Mail oder per CD-ROM) als Word-Datei an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss  
Unterausschuss „Arzneimittel“  
Auf dem Seidenberg 3a  
53721 Siegburg  
nutzenbewertung@g-ba.de**

Mit der Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese wird mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Mit freundlichen Grüßen

i. A. Petra Nies  
stv. Abteilungsleiterin

**Anlagen**

### Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigegefügte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben.  
Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

*Muster*

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
	TI:	(Titel)
	SO:	(Quelle, d.h. Zeitschrift oder Internetadresse oder Ort: Verlag, Jahr)

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

Die korrekte Eingabe für unterschiedliche Literaturtypen finden Sie im folgenden Beispiel:

Literaturliste [Institution/Firma]

Beispiel	Nr.	Feldbezeichnung	Text
<i>Zeitschriften- artikel</i>	1	AU:	Bruno MJ
		TI:	Endoscopic ultrasonography
		SO:	Endoscopy; 35 (11); 920-932 /2003/
<i>Zeitschriften- artikel</i>	2	AU:	National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation
		TI:	Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure
		SO:	Am J Kidney Dis; 35 (6 Suppl 2); S1-140 /2000/
<i>Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Internet- dokument</i>	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	<a href="http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html">http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html</a>
<i>HIA-Doku- ment</i>	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burts A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC. 2000

**Beschluss**  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur**  
**Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage III Nummer 12:**  
**Antidiarrhoika**

Vom 15. Oktober 2009

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 15. Oktober 2009 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a), zuletzt geändert am [ ] (BAnz. [ ] [ ]), beschlossen:

I. Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie wird in Nummer 12 wie folgt geändert:

12. Antidiarrhoika,

- ausgenommen Elektrolytpräparate zur Rehydratation bei Säuglingen, Kleinkindern und Kindern bis zum vollendeten 12. Lebensjahr
- ausgenommen *Saccharomyces boulardii* nur bei Kleinkindern und Kindern bis zum vollendeten 12. Lebensjahr zusätzlich zu Rehydratationsmaßnahmen
- ausgenommen Motilitätshemmer
  - nach kolorektalen Resektionen in der post-operativen Adaptationsphase,
  - bei schweren und länger andauernden Diarrhöen, auch wenn diese therapie-induziert sind, sofern eine kausale oder spezifische Therapie nicht ausreichend ist.

- 1 -

Eine längerfristige Anwendung (über 4 Wochen) bedarf der besonderen Dokumentation und Verlaufsbeobachtung.

II. Die Änderung tritt am Tag nach ihrer Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Berlin, den 15. Oktober 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hess

- 2 -

**Tragende Gründe**  
**zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung**  
**der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage III Nummer 12:**

**Antidiarrhoika**

Vom 15. Oktober 2009

**Inhaltsverzeichnis**

1	Rechtsgrundlagen	2
2	Eckpunkte der Entscheidung	2
3	Verfahrensablauf	3

## 1 Rechtsgrundlagen

Der in § 92 Abs. 1 Satz 1 SGB V enthaltene Richtlinienauftrag ermächtigt den G-BA, in untergesetzlichen Rechtsnormen den Umfang und die Modalitäten der Arzneimittelversorgung mit verbindlicher Wirkung sowohl für die Vertragsärzte und die Krankenkassen als auch für die Versicherten in konkretisierender Weise zu regeln. Der Richtlinienauftrag präzisiert das Wirtschaftlichkeitsgebot im Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung (§§ 2, 12, 70 Abs. 1, 72 Abs. 2). Er zielt darauf, unter Berücksichtigung des Versorgungsstandards des § 2 Abs. 1 Satz 3 i. V. m. § 12 Abs. 1 SGB V Grundlagen für eine medizinisch notwendige und wirtschaftliche ärztliche Behandlungs- und Ordnungsweise verbindlich festzulegen.

Er kann dabei die Verordnung von Arzneimitteln einschränken oder ausschließen, wenn nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse der diagnostische oder therapeutische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit oder die Wirtschaftlichkeit nicht nachgewiesen sind sowie wenn insbesondere ein Arzneimittel unzweckmäßig oder eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem diagnostischen oder therapeutischen Nutzen verfügbar ist (§ 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 3 SGB V).

## 2 Eckpunkte der Entscheidung

Der Einsatz von Motilitätshemmern ist nach kolorektalen Resektionen in der postoperativen Adaptationsphase sowie bei schweren und länger andauernden Diarrhöen, auch wenn diese therapie-induziert sind, sofern eine kausale oder spezifische Therapie nicht ausreichend ist, von dem Verordnungsabschluss von Antidiarrhoika nach Nummer 12 der Anlage III auszunehmen.

Eine längerfristige Anwendung (über 4 Wochen) bedarf dabei aber der besonderen Dokumentation und Verlaufsbeobachtung.

Die bisherige Formulierung „ausgenommen Motilitätshemmer bei Kolektomie in der postoperativen Phase“ für eine ausnahmsweise Verordnungsfähigkeit von Motilitätshemmern führte zu vermehrten Nachfragen wie z. B. der Dauer der postoperativen Phase. Die Änderung in „ausgenommen Motilitätshemmern nach kolorektalen Resektionen in der postoperativen Adaptationsphase“ soll der Klarstellung dienen. Die postoperative Adaptationsphase umfasst nicht nur den kurzen Zeitraum nach einer Resektion, sondern auch einen längeren, u.U. über Jah-

re dauernden Prozess, in dem eine Adaptation trainiert werden soll und erreicht werden kann.

Darüberhinaus sollen Motilitätshemmer zur Anwendung bei schweren und länger andauernden Diarrhöen, auch wenn diese therapie-induziert sind, sofern eine kausale oder spezifische Therapie nicht ausreichend ist, von dem bestehenden Verordnungsausschluss für Antidiarrhoika in Anlage III Nummer 12 ausgenommen werden. Als schwere Diarrhoen sind solche anzusehen, die zu einem Anstieg der Stühle auf 7 und mehr pro Tag und/oder heftigen Krämpfen sowie Inkontinenz, was die Aktivitäten des täglichen Lebens beeinträchtigt, führen oder solche, die bei Kolostomie-Patienten zu einer starken Zunahme von breiig wäßrigem Stuhlgang führen, was die normalen Aktivitäten beeinträchtigt (vgl. Terminologiekriterien des National Cancer Institute für unerwünschte Ereignisse bei Krebstherapie

<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/gastrointestinalcomplications/HealthProfessional/Table1> ).

Schwere und länger andauernde Diarrhoen, die als therapie-induziert gelten, können entweder unter einer medizinischen Behandlung auftreten (z.B. bei einer Strahlenkolitis) oder als Nebenwirkung einer Arzneimittelanwendung (laut Angaben in der Fachinformation).

Neben der Behandlung von Durchfällen nach kolorektalen Resektionen in der post- operativen Adaptationsphase sowie auch in den o. g. Fällen von schweren und länger andauernden Diarrhoen kann der Einsatz von Motilitätshemmern als medizinisch notwendig angesehen werden.

### **3 Verfahrensablauf**

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens hat der Unterausschuss „Arzneimittel“ eine Arbeitsgruppe beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt.

Der Beschlussentwurf zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde im Unterausschuss „Arzneimittel“ am 8. September 2009 beraten und konsentiert.

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG „AM-RL“	10. Juni 2009	Beratung über die Änderung der AM-RL hinsichtlich Antidiarrhoika
AG „AM-RL“	28. Juli 2009	Beratung über die Änderung der AM-RL hinsichtlich Antidiarrhoika
12. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	8. September 2009	Beratung des Beschlussentwurfs über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AM-RL
13. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	6. Oktober 2009	Konsentierung des Beschlussentwurfs über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AM-RL
16. Sitzung des Plenums gemäß § 91 SGB V	15. Oktober 2009	Beschluss über die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AM-RL in Anlage III

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden tragenden Gründe den aktuellen Stand der zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (§ 10 Abs. 2, 1. Kapitel Verfahrensordnung G-BA).

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V wird den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

<b>Organisation</b>	<b>Straße</b>	<b>Ort</b>
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Am Hofgarten 5	53113 Bonn
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	Am Gaenslehen 4 - 6	83451 Piding
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Ubierstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e.V.	Saarbrücker Str. 7	10405 Berlin
Gesellschaft für Phytotherapie e.V.	Oranienburger Chaussee 25	13465 Berlin
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Darüberhinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekannt gemacht.

Als Frist zur Stellungnahme wird ein Zeitraum von 4 Wochen vorgeschlagen.

Berlin, den 15. Oktober 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hess

## 2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

Stellungnahmeberechtigte Organisation:	Eingangsdatum
Bioprojet Europe Ltd.	02.12.2009
Dr. Loges + Co. GmbH	02.12.2009
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	07.12.2009
Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG	07.12.2009

### **3. Auswertung der Stellungnahmen**

Die eingegangenen Stellungnahmen haben sich inhaltlich nicht mit der vorgesehenen Änderung der Verordnungsfähigkeit von Motilitätshemmern befasst, sondern weitere Ausnahmeregelungen zur Verordnungseinschränkung von Antidiarrhoika vorgeschlagen.

#### **3.1 Aufnahme von Racecadotril**

Die Firma Bioprojet Europe Ltd. fordert die Aufnahme von Racecadotril bei Kindern vom 5. bis zum vollendeten 12. Lebensjahr zusätzlich zu Rehydratationsmassnahmen, da Racecadotril bisher das einzige Medikament mit fundierten Daten zu Rotavirus-Diarrhö zum Dehydrierungsstatus und zur Notwendigkeit einer erneuten Vorstellung beim Arzt sei. Zudem wäre das Sicherheitsprofil bei über 19 Millionen pädiatrischen Patienten bewertet worden.

Racecadotril-haltige Arzneimittel sind als Granulat zugelassen zur ergänzenden symptomatischen Behandlung der akuten Diarrhö bei Säuglingen (älter als 3 Monate) und Kindern, gemeinsam mit oraler Rehydratation und üblichen unterstützenden Maßnahmen, wenn diese Maßnahmen allein nicht ausreichen, den klinischen Zusatznutzen zu kontrollieren.

Die Firma Bioprojet Europe Ltd. verweist auf einen Artikel im Deutschen Ärzteblatt sowie die Deutsche Leitlinie Pädiatrische Gastroenterologie zur akuten infektiösen Gastroenteritis.

Der Artikel „Akute infektiöse Durchfallerkrankung im Kindesalter“ von Koletzko und Osterrieder im Deutschen Ärzteblatt, Jg. 106, Heft 33 vom 14. August 2009 basiert lediglich auf einer selektiven Literaturrecherche auf der Basis nationaler und internationaler Leitlinien und kommt zu der Schlussfolgerung, dass das Therapieziel der Ersatz von Flüssigkeits- und Elektrolytverlusten infolge Durchfall und Erbrechen ist. In Bezug auf Racecadotril wird insbesondere auf zwei Studien (Salazar-Lindo E et al. und Cezard JP et al. 2001) bei Kindern mit akuter Enteritis verwiesen, die auch in der vom Stellungnehmer eingereichten Literaturliste aufgeführt und nachfolgend bewertet sind.

In Bezug auf die beigelegte Leitlinie Pädiatrische Gastroenterologie lässt sich nicht nachvollziehen, auf welcher Grundlage diese erstellt wurde. Zu

Racecadotril wird ebenfalls auf die o.g. Studien verwiesen mit dem Hinweis, dass firmenunabhängige Studien und RCT bei ambulanten Kindern bisher nicht vorliegen.

Die vom Hersteller eingereichte Literaturliste benennt 6 klinische Studien (Cezard 2001, Salazar-Lindo 2000, Turck 1999, Cojocarú 2002, Alvarez 2009, Melendez 2007), die grundsätzlich zum Nutzenbeleg von Racecadotril geeignet sind sowie ein systematisches Review (Szajewska 2007). Bei den weiteren Zitaten handelt es sich um Guidelines, Berichte von Symposien oder in vitro Untersuchungen, die nicht zum Beleg des Nutzens von Racecadotril geeignet sind.

In den Studien von Cezard 2001 und Salazar-Lindo 2000 wird Racecadotril gegen Placebo verglichen hinsichtlich der Reduktion der Stuhlmenge. Salazar-Lindo 2000 untersuchen zudem die benötigte Gesamtmenge an oraler Rehydrierung.

Die Endpunkte „Reduktion der Stuhlmenge“ und „Reduktion der Gesamtmenge an oraler Rehydrierung“ in den Studien von Cezard 2001 und Salazar-Lindo 2000 erscheinen wenig geeignet einen patientenrelevanten Nutzen von Racecadotril bei der Behandlung akuter Diarrhöen zu belegen. Als patientenrelevante Endpunkte einer Behandlung von Diarrhö werden insbesondere die Reduktion wässriger Stühle und die Verkürzung der Diarrhödauer angesehen.

Dass Ausmaß der Verkürzung der Diarrhödauer als patientenrelevanter Endpunkt konnte durch die vorgelegten Studien nicht in einem ausreichenden Maß belegt werden.

Das RCT von Turck 1999 zum direkten Vergleich von Racecadotril zu Loperamid bei Kindern im Alter von 2 bis 10 Jahren weist verschiedene methodische Mängel auf. Während Racecadotril in der laut Fachinformation von Tiorfan® empfohlenen Dosierung von 3 mal täglich 1,5 mg/kg Körpergewicht eingesetzt wurde, entspricht die Dosierung von Loperamid mit 3 mal täglich 0,03 mg/kg Körpergewicht nicht der laut Fachinformation für Kinder von 2 bis 8 Jahren vorgesehenen täglichen Dosierung von 0,04 mg/kg Körpergewicht<sup>1</sup>. Die Studie kann somit schon aufgrund des ungeeigneten Vergleichs keinen Nutzen von Racecadotril (im Vergleich zu Loperamid) belegen. Zudem ist in der Arzneimittel-Richtlinie eine ausnahmsweise Verordnungsfähigkeit für

---

1 Fachinformation IMODIUM®/- N, Stand: Mai 2008

Loperamid nur nach kolorektalen Resektionen in der post-operativen Adaptationsphase sowie bei bestimmten schweren und länger andauernden Diarrhöen vorgesehen.

Das RCT von Cojocarú 2002 und die prospektiv vergleichende Kohortenstudie von Alvarez 2009 weisen größere methodische Mängel auf, so dass die Aussagekraft dieser Publikationen stark eingeschränkt ist.

Das RCT von Melendez 2007 vergleicht Racecadotril mit Caolin (Porzellanerde)+Pektin. Da entsprechende Präparate mit den Wirkstoffen Caolin (Porzellanerde)+Pektin zwischenzeitlich keine Zulassung mehr in Deutschland besitzen, kann die Studie aufgrund des somit ungeeigneten Vergleichs keinen Nutzen belegen. Darüber hinaus ist die Studie aufgrund methodischer Mängel nur von eingeschränkter Qualität. Die in den Studienergebnissen gezeigte signifikante Verkürzung der Diarrhödauer um ca. 12 Stunden (30h vs. 42h in Kontrollgruppe,  $p < 0,05$ ) wird auch nicht als ausreichend angesehen, um eine Ausnahmeregelung für Racecadotril zu begründen.

Das systematische Review von Szajewska 2007 basiert auf den Studienergebnissen von Cezard 2001, Salazar-Lindo 2000 und Cojocarú 2002. Diese Originalpublikationen wurden bereits im Rahmen des Bewertungsprozesses analysiert. Die Meta-Analyse generiert damit keine relevante zusätzliche Informationsgrundlage. Die Autoren kommen selbst zu dem Schluss, dass mehr Daten auch aus dem ambulanten Bereich notwendig sind, bevor eine routinemäßige Anwendung von Racecadotril empfohlen werden kann („The small number of included trials provided some evidence in favour of the use of racecadotril over placebo or no intervention, to reduce the stool output and duration of diarrhoea in children with acute gastroenteritis. However, more data in out-patients are needed. The safety as well as the cost-effectiveness of the therapy should be explored, before routine therapy with racecadotril is recommended.”)

### 3.2 Aufnahme von Apfelpektin und Kamillenextrakt

Die Firma Dr. Loges + Co. GmbH fordert die Aufnahme einer Ausnahmeregelung für Arzneimittel mit der Wirkstoffkombination Apfelpektin und Kamillenextrakt bei leichten, akuten (unspezifischen) Diarrhöen. Die Aufnahme wird insbesondere mit dem Vorliegen von umfangreichem klinischen Datenmaterial zur Wirksamkeit als auch zur Sicherheit des Präparates begründet. Das Da-

tenmaterial sei im Vergleich zu *Saccharomyces boulardii* als mindestens gleichwertig anzusehen.

Aus den vorgelegten Unterlagen ergibt sich keine andere Bewertung im Sinne einer Ausnahmeregelung zur Verordnungseinschränkung von Antidiarrhoika für Arzneimittel mit der Wirkstoffkombination Apfelpektin und Kamillenextrakt. In der „Darstellung der wissenschaftlichen Datenlage zu Diarrhoesan®“ werden die Studien von de la Motte 1997 und Becker 2006 beschrieben. Diese Studien sind als einzige prinzipiell zur Nutzenbewertung geeignet und wurden in den Prozess der Datenextraktion und Bewertung eingeschlossen. Die darüber hinaus beschriebenen Anwendungsbeobachtungen sind nicht geeignet den Nutzen von Apfelpektin und Kamillenextrakt zu belegen.

Während die Studie von de la Motte 1997 einen Therapienutzen von Apfelpektin+Kamillenextrakt im Vergleich zu Placebo bezüglich der Verkürzung der Diarrhödauer als primären Zielparameter zeigt, kann die Studie von Becker 2006 hingegen keine statistisch signifikanten Unterschiede bei der Diarrhödauer im Vergleich zu Placebo feststellen.

In der Originalpublikation (Becker 2006) können für die untersuchten Outcomes „Anteil geformter Stuhlgänge am 3. Tag“ bzw. „Anteil geformter Stuhlgänge am 5. Tag“ keine statistisch signifikanten Unterschiede zum Placebo festgestellt werden. Durch eine nachträgliche Neuberechnung der Ergebnisse (siehe biometrisches Gutachten von Rahlfs 2009) konnte für den Endpunkt „Anteil geformter Stuhlgänge am 5. Tag“ ein statistisch signifikanter Unterschied berichtet werden. Für den Outcome Stuhlfrequenz zeigen sich statistisch signifikante Vorteile der Intervention mit Diarrhoesan® in der Studie von Becker 2006 (ebenso im Gutachten von Rahlfs 2009) im Bezug auf die Stuhlfrequenz am 3. und am 5. Tag der Behandlung (am 3. Tag 1,7 vs. 2,4,  $p=0,0007$ ; am 5. Tag 0,9 vs. 2,2,  $p=0,0033$ ). Dabei handelt es sich letztlich um einen Stuhlgang weniger pro Tag. Trotz der statistischen Signifikanz der Outcomes werden diese Unterschiede nicht als klinisch relevant eingestuft. Als patientenrelevante Endpunkte einer Behandlung von Diarrhöen werden insbesondere die Reduktion wässriger Stühle und die Verkürzung der Diarrhödauer angesehen. Wenn eine Reduktion wässriger Stühle als Unterschied im „Anteil geformter Stuhlgänge“ erst am 5. Tag der Behandlung eintritt, wird dies nicht als klinisch relevant angesehen.

Im Gegensatz zu diesen Studien mit Diarrhoesan® stehen für *Saccharomyces boulardii*-haltige Arzneimittel, wie der Stellungnehmer selbst

recherchiert hat, eine Vielzahl von Studien zur Verfügung, die einen Nutzen insbesondere hinsichtlich des relevanten primären Zielparameters der Verkürzung der Diarrhöe-Dauer von durchschnittlich einem Tag zeigen. Die insbesondere seitens des Stellungnehmers angeführte „Negativstudie“ von Canani et al, welche keinen Effekt zugunsten *Saccharomyces boulardii* gezeigt hat, untersuchte Kinder im Alter von 3-36 Monaten. Der Einsatz von *Saccharomyces boulardii*-haltigen Arzneimitteln erfolgte dabei in der Mehrzahl bei Kindern in einem Alter von weniger als 24 Monaten und damit außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebietes<sup>2</sup>. Insofern kann die Studie Canani et al. als „Negativstudie“ in dieser Weise nicht in eine vergleichende Betrachtung mit einbezogen werden.

Aufgrund der konsistenteren Studienergebnisse für *Saccharomyces boulardii*-haltige Arzneimittel hält der G-BA die Ausnahmeregelung für *Saccharomyces boulardii* weiterhin für begründet.

### 3.3 Aufnahme von Tanninalbuminat und Erthacridinlactat

Der BPI und die Firma Medice Arzneimittel fordert die Aufnahme von Tanninalbuminat bzw. Tanninalbuminat /Ethacridinlactat-Monohydrat nur bei Kindern vom 5. bis zum vollendeten 12. Lebensjahr zusätzlich zu Rehydratationsmassnahmen als Ausnahmeregelung zur Verordnungseinschränkung von Antidiarrhoika.

Tanninalbuminat- bzw. Tanninalbuminat /Ethacridinlactat-haltige Arzneimittel sind zugelassen zur unterstützenden symptomatischen Therapie akuter unspezifischer Diarrhöen, wie z. B. Sommer- und Reisediarrhöen.

Die Firma Medice verweist insbesondere auf 18 Studien, die den Nutzen der Tanninalbuminat- bzw. Tanninalbuminat /Ethacridinlactat-haltigen Arzneimittel belegen sollen.

Dabei handelt es sich um eine Placebokontrollierte und sechs kontrollierte Studien mit Referenzbehandlungen. Die darüberhinaus angeführten Verlaufsstudien und Fallsammlungen sind zum Nutzenbeleg nicht geeignet.

---

2 vgl. Fachinformation Perenterol® Junior 250 mg Pulver, Stand Mai 2008

Die Placebokontrollierte Studie von Raedsch et al. (1991) untersucht die Anwendung von Tanninalbuminat 500mg in Kombination mit 50mg Ethacridinlactat im Vergleich zu Placebo bei reisebedingten Diarrhöen bei 91 deutschen und österreichischen Touristen einer 16-tägigen Nil-Kreuzfahrt im Alter von 21 bis 74 Jahren.

Die Studie ist nicht geeignet den Nutzen dieser Arzneimittel bei Kindern im Alter von 5 bis 12 Jahren zu belegen.

Die sechs kontrollierte Studien mit Referenzbehandlungen von Safer und Brückner (1975), Bruns (1995), Hoppe (1995), Raedsch (1995), Vorberg (1978), Ziegenhagen et al. (1992) und Raedsch (1989) sind ebenfalls nicht geeignet den Nutzen von Tanninalbuminat- bzw. Tanninalbuminat /Ethacridinlactat-haltigen Arzneimittel zur unterstützenden symptomatischen Therapie akuter unspezifischer Diarrhöen bei Kindern im Alter von 5 bis 12 Jahren zu belegen.

Unabhängig von methodischen Mängeln (wie z.B. einfache Verblindung, Fehler bei der Randomisierung, zu geringe Patientenzahlen) untersuchten Safer und Brückner (1975), Vorberg (1978), Raedsch (1989), Ziegenhagen et al. (1992), Bruns und Raedsch (1995) sowie Hoppe (1995) ebenfalls die Anwendung bei Erwachsenen (zumeist mit Reisediarrhöen), so dass die Untersuchungen nicht geeignet sind einen Nutzen von Tanninalbuminat- bzw. Tanninalbuminat /Ethacridinlactat-haltigen Arzneimittel zur unterstützenden symptomatischen Therapie akuter unspezifischer Diarrhöen bei Kindern im Alter von 5 bis 12 Jahren zu belegen.

Zur Anwendung bei Kindern liegen lediglich Anwendungsbeobachtungen vor, die nicht zum Nutzenbeleg geeignet sind.

Zusammenfassend ist auf Basis der eingereichten Unterlagen eine Ausnahmeregelung zur Verordnungseinschränkung von Antidiarrhoika für keines der vorgeschlagenen Arzneimittel gerechtfertigt.