

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

Antidiarrhoika

Vom 21. Oktober 2010

Inhaltsverzeichnis

A.	Tragende Gründe und Beschluss	2
B.	Bewertungsverfahren	3
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	8
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	10
2.	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen	28
3.	Auswertung der Stellungnahmen	29

A. Tragende Gründe und Beschluss

wird ergänzt

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 unzureichend 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.

1.1 Bewertungsgrundlage

Im Nachgang zum Inkrafttreten der Regelung sind bei der Geschäftsstelle des G-BA von verschiedenen pharmazeutischen Unternehmen Vorschläge zur Änderung der Anlage III Nummer 12 hinsichtlich der Aufnahme weiterer Ausnahmeregelungen zur Anwendung nicht verschreibungspflichtiger Antidiarrhoika bei Kindern eingegangen. Grundlage der Bewertung waren sowohl die von den pharmazeutischen Unternehmen auf Basis systematischer Literaturrecherchen gefundenen und vor Einleitung des Stellungnahmeverfahrens eingereichten Unterlagen als auch die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eingegangenen Stellungnahmen und Literatur.

1.2 Bewertungsentscheidung

Arzneimittel mit dem Wirkstoff E. coli Stamm Nissle 1917 mit mindestens 10^8 vermehrungsfähigen Zellen/Dosiseinheit erfüllen die Voraussetzungen für eine Aufnahme in die Ausnahmeregelung der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie.

In den Studien von Henker et al 2007¹ und Henker et al 2008² wurden Säuglinge und Kleinkinder unter 4 Jahren mit akuter Diarrhö (Henker 2007; n=113) oder persistierender Diarrhö (Henker 2008a; n=151) eingeschlossen. Kinder mit

1 Henker J, Laass M, Blokhin BM, Bolbot YK, Maydannik VG, Elze M, Wolff C, Schulze J.: "The probiotic Escherichia coli strain Nissle 1917 (EcN) stops acute diarrhoea in infants and toddlers.", Eur J Pediatr. 2007 Apr;166(4):311-8

2 Henker J, Laass MW, Blokhin BM, Maydannik VG, Bolbot YK, Elze M, Wolff C, Schreiner A, Schulze J.: "Probiotic Escherichia coli Nissle 1917 versus placebo for treating diarrhea of greater than 4 days duration in infants and toddlers.", Pediatr Infect Dis J. 2008 Jun;27(6):494-9

starker Dehydration (5% bis 10% Verlust des Körpergewichts) wurden in beiden Studien ausgeschlossen. Das Alter der Kinder lag in den Studien zwischen 1 und 47 Monaten (Henker et al 2007: Median 21 Monate Interventions- und 23 Monate Kontrollgruppe; Henker et al 2008: Median 26,1 Monate Interventions- und 23,7 Monate Kontrollgruppe).

In beiden Studien wurden die Kinder mit E.coli Nissle 1917 Suspension 108 KBE und Placebo behandelt. Die Behandlung erfolgte ambulant. In der Studie von Henker et al 2008 wurde zunächst stationär eine initiale orale Rehydrierung durchgeführt.

In der Studie von Henker et al 2007 zeigte sich für die Zeit bis zum Therapieansprechen (definiert als Zeit bis zur Reduzierung der Anzahl wässriger oder dünnflüssiger Stuhlgänge auf ≤ 3 in 24 Stunden über 2 konsekutive Tage). ein signifikanter Vorteil einer Behandlung mit E. coli Nissle 1917 im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo (Mittelwert 2,5 Tage vs. 4,8 Tage). Auch in der Studie von Henker 2008a zeigte sich in Bezug auf die „Responserate“ (definiert als Anteil der Patienten mit einer Reduzierung der Anzahl wässriger oder dünnflüssiger Stuhlgänge auf ≤ 3 in 24 Stunden über mindestens 4 konsekutive Tage) nach 14 Tagen. ein signifikanter Vorteil einer Behandlung mit E. coli Nissle 1917 im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo (93,3% vs. 65,8%; $p = 0,0017$).

Anhand dieser Studien kann der therapeutische Nutzen von Arzneimitteln mit Escherichia coli Stamm Nissle 1917 zur Therapie der Diarrhö bei Säuglingen und Kleinkindern als nachgewiesen angesehen werden.

Arzneimittel mit dem Wirkstoff Lactobacillus rhamnosus GG (LGG) als Monopräparate oder in Kombination mit Elektrolyten erfüllen die Voraussetzungen für eine Aufnahme in die Ausnahmeregelung der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie nicht.

Nichts anderes ergibt sich aus den Studien von Shornikova et al (1997), Guandalini et al (2000), Jasinski et al (2002), Rautanen et al (1998) und Canani et al (2007).

Die Studie von Shornikova et al. (1997) ist aufgrund der bereits in den tragenden Gründen zum Stellungnahmeentwurf berichteten methodischen Schwächen eingeschränkt (keine Fallzahlplanung, Angaben zum Patientenfluss unklar). Es erfolgen keine Angaben zur Verteilung der drei unterschiedlichen Rehydratationen (WHO, light, intravenös) in der Verum- und Placebogruppe. Die Vergleichbarkeit

der Kohorten ist daher der Studie nicht zu entnehmen.

Selbst wenn die in der Studie von Guandalini et al. (2000) angegebene Dosierung der in Deutschland zugelassenen Dosierung entspricht, ist die klinische Relevanz der statistisch signifikanten Verkürzung der Durchfalldauer um 12,5 Stunden (ORS+Placebo ($122,9 \pm 33$) vs. ORS+LGG ($110,4 \pm 28,1$), $p < 0,03$) kritisch zu hinterfragen und wird als nicht ausreichend angesehen. Die Studie enthält zudem methodische Mängel (keine Fallzahlplanung, keine ITT-Analyse, unklarer Patientenfluss, Allocation Concealment nicht näher beschrieben), die die Aussagekraft erheblich einschränken.

Für die Studie von Jasinski et al. (2002) ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse aufgrund des Studiensettings (Uruguay) limitiert. Darüber hinaus ist das RCT mit methodischen Schwächen verbunden (keine Angaben zum Randomisierungsverfahren, keine Fallzahlplanung, keine Definition des primären Zielkriteriums, keine ITT-Analyse). Die Vergleichbarkeit der Studienarme (z.B. hinsichtlich des Alters oder Durchfalldauer zur Baseline) ist offensichtlich nicht gegeben und nicht dokumentiert. Die Studie kann letztlich nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden.

Methodische Schwächen weisen auch die Studien von Rautanen et al. (1998) (Studiendesign ohne adäquate Kontrollgruppe) und Canani et al. (2007) (insbesondere keine Verblindung von Patienten und Behandler, keine Adjustierung für multiples Testen) auf und sind deshalb nicht für den Nutznachweis von LGG geeignet.

Aus den systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen (Allen 2003; Huang 2003; Sazawal 2006; Szajewska 2007; Szajewska 2001; van Niel 2002) lassen sich keine zusätzlichen Informationen ableiten, u.a. da entweder eine andere Fragestellung bearbeitet wurde oder die eingeschlossenen Primärstudien nicht vorlagen.

Da Literaturangaben bei den Leitlinien-Empfehlungen (Guarino 2008; Leitlinie Gastroenteritis GPGE, Stand 04/2008) zu LGG fehlen, kann deren zugrunde liegende Evidenz nicht beurteilt werden.

Anhand der vorhandenen Unterlagen kann der therapeutische Nutzen von LGG-haltigen Arzneimitteln zur Behandlung von Diarrhöen bei Säuglingen und Kleinkindern insgesamt nicht als nachgewiesen angesehen werden.

Auch der therapeutische Nutzen von Arzneimitteln mit *Lactobacillus* (*fermentum* und *delbrueckii*) zur Behandlung von Diarrhöen bei Kindern kann anhand der grundsätzlich zum Nutzenbeleg-geeigneten Studien (Boulloche J. et al. 1994; Liévin-Le Moal V. et al. 2007; Salazar-Lindo E. et al. 2007; Simakachorn N. et al. 2000) nicht als nachgewiesen angesehen werden.

Die einzige methodisch adäquate Studie von Salazar-Lindo E. et al. (2007) zeigt keinen signifikanten Unterschied bezüglich des primären Zielkriteriums „Dauer der Diarrhö“.

Die weiteren 3 Studien zeigen zwar signifikante Vorteile der Kombinationsbehandlung von ORS und Lacteol® im Vergleich zur Monotherapie mit ORS bezogen auf zum Teil unterschiedliche Parameter in Bezug auf die Dauer der Diarrhö. Allerdings wird die Aussagefähigkeit der Ergebnisse durch methodische Mängel (u.a. keine Fallzahlplanung, nicht geplante Subgruppenanalysen, statistische Analysemethoden) erheblich eingeschränkt. Die Studie von Boulloche et al. (1994) kann zwar vom Studienkonzept als Studie mit Evidenzgrad Ib betrachtet werden, bleibt aber mit so vielen methodischen Mängeln behaftet, dass sie als methodisch nicht adäquat einzustufen ist und somit die Ergebnisse keine ausreichende Aussagekraft für eine Nutzenbewertung haben. In der Studie von Liévin-Le Moal V. et al. (2007) ergibt sich für den primären Zielparameter „Dauer der Diarrhoe“ ein statistisch signifikanter Wirksamkeitsunterschied, der mit einer kürzeren Diarrhoedauer um 24h Stunden zugunsten von *Lactobacillus acidophilus* auch klinisch bedeutsam und patientenrelevant sein dürfte. Aufgrund der methodischen Schwächen, insbesondere eines möglichen Selektionsbias aufgrund des (nachträglichen) Ausschlusses von Rotavirus-positiven Kindern, ist die Aussagekraft für das Ergebnis jedoch einzuschränken. Ebenso kann die Übertragbarkeit des Settings (stationäre Behandlung in Ecuador) kritisch hinterfragt werden. Trotz nachgereichter Unterlagen werden die Mängel methodisch nicht ausreichend und somit nur eingeschränkt nachvollziehbar geklärt.

Auch wenn die zuvor angeführten Mängel zur Studie von Simakachorn et al (2000) im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens methodisch nachvollziehbar und ausreichend geklärt werden konnten, bleibt die graphische Darstellung der lt. Veröffentlichung primären Survivalanalyse weiterhin inadäquat und ohne Angabe der Mediane (nur Angabe der Mittelwerte). Für den primären Zielparameter „Dauer der Diarrhoe“ ergibt sich somit ein statistisch signifikanter Wirksamkeitsunterschied. Die kürzere Diarrhoedauer mit einer Differenz von 13,6 Stunden zugunsten von *Lactobacillus acidophilus* bzw. *Lactobacillus fermentum* und *delbrückii* muss jedoch hinsichtlich der klinischen und patientenrelevanten Be-

deutung kritisch hinterfragt werden, ebenso wie die Übertragbarkeit des Settings (stationäre Behandlung in Thailand).

Aus der Leitlinie Gastroenteritis GPGE, Stand 04/2008 lassen sich auch für *Lactobacillus fermentum* und *delbrueckii* keine zusätzlichen Informationen ableiten (s.o.).

Arzneimittel mit gefriergetrockneten Milchsäurebakterien *Lactobacillus fermentum* und *delbrueckii* erfüllen somit insgesamt die Voraussetzungen für eine Aufnahme in die Ausnahmeregelung der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie nicht.

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

Stellungnahmeberechtigte Organisation	Adresse	
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Darüberhinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht (BAnz. Nr. 32 (S. 755) vom 26.02.2010).

BAnz. Nr. 32 (S. 755) vom 26.02.2010

■ **Bundesministerium für Gesundheit**

Bekanntmachung [1425 A]
des Gemeinsamen Bundesausschusses
gemäß § 91 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Vom 12. Januar 2010

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ des Gemeinsamen Bundesausschusses hat am 12. Januar 2010 beschlossen, folgende Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

1. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage III: Änderung der Nr. 12 Antidiarrhoika
2. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage III: Änderung der Nr. 44 Stimulantien
3. Ergänzung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage III um Nr. 51 Reboxetin.

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 Ärztegesellschaften 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 23. Februar 2010 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 sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis sind sowohl in Papier als auch in elektronischer Form (z. B. per E-Mail oder per CD/DVD) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien bis zum

26. März 2010

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Wegelystraße 8
10623 Berlin

E-Mail: 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 eingesehen werden.

Berlin, den 12. Januar 2010

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 05 05, 10596 Berlin

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



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Petra Nies
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
PN/uh

Datum:
23. Februar 2010

Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage III: Änderung der Nr. 12: Antidiarrhoika

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss „Arzneimittel“ des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 12. Januar 2010 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage III einzuleiten. Anlage III der AM-RL soll in:

- Nr. 12 Antidiarrhoika

geändert werden.

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

26. März 2010

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

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch Literatur (z. B. relevante Studien). Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Anbei erhalten Sie das Begleitblatt „Literaturverzeichnis“. Wir weisen darauf hin, dass nur Literatur, die im Volltext vorliegt, berücksichtigt werden kann.

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

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 · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie bitte sowohl in Papier- als auch in elektronischer Form (z. B. per E-Mail oder per CD/DVD) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss „Arzneimittel“
Wegelystraße 8
10623 Berlin
nutzenbewertung@g-ba.de**

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

i. A. Petra Nies
stv. Abteilungsleiterin

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigefügte 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.

<i>Muster</i>	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:	http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html
<i>HTA-Doku- ment</i>	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC. 2000

Tabellen - Vorlage „Literaturverzeichnis“

Stellungnahmeverfahren zum Thema „Antidiarrhoika“

Literaturliste [Hier Institution / Firma eingeben] Indikation [Hier zutreffende Indikation eingeben]

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	

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

Vom 12. Januar 2010

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 12. Januar 2010 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 nach dem ersten Spiegelstrich um folgenden Spiegelstrich ergänzt:

„12. Antidiarrhoika,

[...]

- ausgenommen *Escherichia coli* Stamm Nissle 1917 (mind. 10^8 vermehrungsfähige Zellen/Dosiseinheit) bei Säuglingen und Kleinkindern zusätzlich zu Rehydratationsmaßnahmen

[...].“

- 1 -

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

Berlin, den 12. Januar 2010

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 12. Januar 2010

Inhaltsverzeichnis

1	Rechtsgrundlagen	2
2	Eckpunkte der Entscheidung	2
3	Verfahrensablauf	3
4	Bewertungsverfahren	7

1 Rechtsgrundlagen

Der in § 92 Abs. 1 Satz 1 SGB V enthaltene Richtlinienauftrag ermächtigt den Gemeinsamen Bundesausschuss (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

Nach § 16 AM-RL i. V. m. § 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 3 SGB V dürfen Arzneimittel von Versicherten nicht beansprucht, von den behandelnden Ärztinnen und Ärzten nicht verordnet und von Krankenkassen nicht bewilligt werden, wenn nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse

1. der diagnostische oder therapeutische Nutzen oder
2. die medizinische Notwendigkeit oder
3. die Wirtschaftlichkeit

nicht nachgewiesen ist.

Arzneimittel mit dem Wirkstoff E. coli Stamm Nissle 1917 mit mindestens 10^8 vermehrungsfähigen Zellen/Dosiseinheit erfüllen nach Maßgabe der o.g. Rege-

lungen die Voraussetzungen für eine Aufnahme in die Ausnahmereglung der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie.

Arzneimittel mit dem Wirkstoff *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) als Monopräparate oder in Kombination mit Elektrolyten erfüllen diese Voraussetzungen für eine Aufnahme in die Ausnahmereglung der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie nicht.

Auch Arzneimittel mit gefriergetrockneten Milchsäurebakterien *Lactobacillus fermentum* und *delbrueckii* erfüllen die Voraussetzungen für eine Aufnahme in die Ausnahmereglung der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie nicht.

3 Verfahrensablauf

Im Nachgang zum Inkrafttreten der Neufassung der Arzneimittel-Richtlinie am 1. April 2009 sind bei der Geschäftsstelle des G-BA verschiedene Schreiben pharmazeutischer Unternehmer zur Änderung der Anlage III Nummer 12 hinsichtlich der Aufnahme weiterer Ausnahmeregelungen zur Anwendung nicht verschreibungspflichtiger Antidiarrhoika bei Kindern eingegangen. Zur Bewertung der eingereichten Unterlagen sowie 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 12. Januar 2010 beraten und konsentiert. Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 12. Januar 2009 nach § 10 Abs. 1, 1. Kapitel 1 der Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
7. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	14. April 2009	Beauftragung der AG „Nutzen“ mit der Bewertung der Anträge auf Ausnahmeregelungen für Anlage III
AG „AM-RL“	10. Juli 2009	Beratung über die Änderung der AM-RL hinsichtlich Antidiarrhoika
AG „AM-RL“	27. Oktober 2009	Beratung über die Änderung der AM-RL hinsichtlich Antidiarrhoika
AG „AM-RL“	9. Dezember 2009	Beratung über die Änderung der AM-RL hinsichtlich Antidiarrhoika
16. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	12. Januar 2010	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AM-RL

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).

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

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.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z.B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den tragenden Gründen bzw. in der zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit

Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
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)	Udierstraße 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.

Berlin, den 12. Januar 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

4 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 der Neufassung der Arzneimittel-Richtlinie die Verordnungsfähigkeit von Antidiarrhoika eingeschränkt.

Im Nachgang zum Inkrafttreten der Regelung sind bei der Geschäftsstelle des G-BA verschiedene Schreiben pharmazeutischer Unternehmer zur Änderung der Anlage III Nummer 12 hinsichtlich der Aufnahme weiterer Ausnahmeregelungen zur Anwendung nicht verschreibungspflichtiger Antidiarrhoika bei Kindern eingegangen.

4.1 Bewertungsgrundlage

Grundlage der Bewertung waren die von den pharmazeutischen Unternehmen auf Basis systematischer Literaturrecherchen gefundenen und eingereichten Unterlagen.

4.2 Bewertungsentscheidung

Arzneimittel mit dem Wirkstoff E. coli Stamm Nissle 1917 mit mindestens 10^8 vermehrungsfähigen Zellen/Dosiseinheit erfüllen die Voraussetzungen für eine Aufnahme in die Ausnahmereglung der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie.

In den Studien von Henker et al 2007¹ und Henker et al 2008² wurden Säuglinge und Kleinkinder unter 4 Jahren mit akuter Diarrhö (Henker 2007; n=113) oder

1 Henker J, Laass M, Blokhin BM, Bolbot YK, Maydannik VG, Elze M, Wolff C, Schulze J.: "The probiotic Escherichia coli strain Nissle 1917 (EcN) stops acute diarrhoea in infants and toddlers.", Eur J Pediatr. 2007 Apr;166(4):311-8

2 Henker J, Laass MW, Blokhin BM, Maydannik VG, Bolbot YK, Elze M, Wolff C, Schreiner A, Schulze J.: "Probiotic Escherichia coli Nissle 1917 versus placebo for treating diarrhea of greater than 4 days duration in infants and toddlers.", Pediatr Infect Dis J. 2008 Jun;27(6):494-9

persistierender Diarrhö (Henker 2008a; n=151) eingeschlossen. Kinder mit starker Dehydratation (5% bis 10% Verlust des Körpergewichts) wurden in beiden Studien ausgeschlossen. Das Alter der Kinder lag in den Studien zwischen 1 und 47 Monaten (Henker et al 2007: Median 21 Monate Interventions- und 23 Monate Kontrollgruppe; Henker et al 2008: Median 26,1 Monate Interventions- und 23,7 Monate Kontrollgruppe).

In beiden Studien wurden die Kinder mit E.coli Nissle 1917 Suspension 108 KBE und Placebo behandelt. Die Behandlung erfolgte ambulant. In der Studie von Henker et al 2008 wurde zunächst stationär eine initiale orale Rehydrierung durchgeführt.

Primäres Zielkriterium in der Studie von Henker et al 2007 war die Zeit bis zum Therapie-ansprechen (definiert als Zeit bis zur Reduzierung der Anzahl wässriger oder dünn-flüssiger Stuhlgänge auf ≤ 3 in 24 Stunden über 2 konsekutive Tage). In der Intention To Treat Analyse zeigte sich ein signifikanter Vorteil einer Behandlung mit E. coli Nissle 1917 im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo (Mittelwert 2,5 Tage vs. 4,8 Tage). Primäres Zielkriterium in der Studie von Henker 2008a war die „Responserate“ (definiert als Anteil der Patienten mit einer Reduzierung der Anzahl wässriger oder dünnflüssiger Stuhlgänge auf ≤ 3 in 24 Stunden über mindestens 4 konsekutive Tage) nach 7 und 14 Tagen. Nach 14 Tagen zeigte sich, basierend auf der Intention To Treat Analyse der Daten von 151 Kindern, ein signifikanter Vorteil einer Behandlung mit E. coli Nissle 1917 im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo (93,3% vs. 65,8%; p = 0,0017).

Nebenwirkungen wurden in der Studie von Henker et al 2007 bei 3,6% (2/55) der Patienten in der Interventions- (Rhinitis, abdominale Schmerzen) und bei 3,4% (2/58) der Patienten in der Kontrollgruppe (Otitis Media) beobachtet. Keines dieser Ereignisse wurde gemäß EMEA Klassifikation (CPMP/ICH/377/95) als „serious“ oder „severe“ eingeordnet. In der Studie von Henker et al 2008 wurden bei 4% (3/75) der Patienten in der Interventions- und bei 5,3% (4/76) der Patienten in der Kontrollgruppe insgesamt 11 Ereignisse beobachtet. Vier dieser Ereignisse traten im Zusammenhang mit der Studienmedikation auf (Intervention: Hypersensitivität; Kontrolle: Erbrechen, abdominale Schmerzen, Dermatitis).

Anhand dieser Studien kann der therapeutische Nutzen von Arzneimitteln mit Escherichia coli Stamm Nissle 1917 zur Therapie der Diarrhö bei Säuglingen und Kleinkindern als nachgewiesen angesehen werden.

Arzneimittel mit dem Wirkstoff *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) als Monopräparate oder in Kombination mit Elektrolyten erfüllen die Voraussetzungen für eine Aufnahme in die Ausnahmeregelung der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie nicht.

Von 16 gefundenen klinischen Studien zum Einsatz von LGG-haltigen Arzneimitteln bei kindlichen Diarrhoen ist eine Studie (Shornikova 1997) prinzipiell zum Nutznachweis geeignet. In den anderen Studien lagen entweder keine adäquate Kontrollbedingung vor, die Dosierung von LGG erfolgte nicht gemäß der Zulassung in Deutschland oder LGG wurde nicht untersucht.

Bei der Studie von Shornikova (1997) handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie mit methodischen Mängeln (u.a. keine Fallzahlplanung, Angaben zum Patientenfluss unklar). Weiterhin bleibt unklar, ob die Patienten in den Gruppen gleich behandelt wurden (keine Angaben zu unterschiedlichen oraler Rehydrationslösung (ORS) (WHO oder geringere Osmolarität) bzw. intravenöse Rehydratation in den Gruppen). Die Studie zeigt einen signifikanten Vorteil einer Behandlung mit ORS und LGG im Vergleich zur alleinigen Behandlung mit ORS. Aufgrund der methodischen Mängel ist die Aussagekraft erheblich eingeschränkt.

Zusätzlich lagen sechs³ systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen (Allen 2003; Huang 2003; Sazawal 2006; Szajewska 2007; Szajewska 2001; van Niel 2002) vor. Aus diesen Publikationen lassen sich keine zusätzlichen Informationen ableiten, u.a. da entweder eine andere Fragestellung bearbeitet wurde oder die eingeschlossenen Primärstudien nicht vorlagen.

Weiterhin wurden zwei Leitlinien (Guarino 2008; Leitlinie Gastroenteritis GPGE, Stand 04/2008) gefunden, aus denen sich keine zusätzlichen Informationen ableiten lassen.

Bei der Leitlinie ESPGHAN/ESPID4 (Guarino 2008) handelt es sich um eine evidenzbasierte Leitlinie. Es finden sich Angaben zur Suchstrategie der systematischen Literaturrecherche, zur Auswahl der Evidenz, zur Konsensfindung sowie zur Verbindung zwischen den Empfehlungen und der zugrunde liegenden Evidenz. Die Erstellung der Leitlinie wurde finanziell von GlaxoSmithKline Biolo-

3 Bei einem der eingeschlossenen Reviews (Bernaola 2008) handelt es sich lediglich um ein Protokoll einer systematischen Übersichtsarbeit zum Einsatz von Probiotika bei der Behandlung von Kindern mit persistierender Diarrhö, welches entsprechend nicht eingereicht wurde.

4 European Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition/Europaen Society for Paediatric Infectious Diseases

gicals und Sanofi Pasteur MSD unterstützt, ohne dass die Firmen in die Definition der Methodik und Inhalte der Empfehlungen eingebunden waren.

Eine orale Rehydratation mit LGG wird als mögliche Behandlungsoption empfohlen (Härtegrad der Empfehlung A; Evidenzstufe I bzw. II) und darauf hingewiesen, dass wenige Daten zur Wirksamkeit der Kombinationsbehandlung mit ORS vorhanden sind.⁵

“ORS with Lactobacillus GG may be of benefit in children with AGE, but there is insufficient evidence to recommend its routine use (II, A).”

“Probiotics may be an effective adjunct to the management of diarrhea. However, because there is no evidence of efficacy for many preparations, we suggest the use of probiotic strains with proven efficacy and inappropriate doses for the management of children with AGE as an adjunct to rehydration therapy (II, B).”

The following probiotics showed benefit in metaanalyses of RCTs: Lactobacillus GG (I, A) and Saccharomyces boulardii (II, B).”

In der Leitlinie werden quantitative Synthesen verschiedener Probiotika als kritisch angesehen, da diese zu falschen Schlussfolgerungen führen könnten⁶ und daher zwei Metaanalysen dargestellt, in denen die Wirksamkeit spezifischer Probiotika (LGG und Saccharomyces boulardii) untersucht wurde. Zu der entsprechenden Metaanalyse von Szajewska 2007 s.o.

Bei der Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE, Stand 04/2008) handelt es sich gemäß der Klassifizierung der AWMF um eine Leitlinie der Entwicklungsstufe 1 (S1-Leitlinie)⁷. In der Leitlinie wird darauf hingewiesen, dass eine medikamentöse Behandlung bei der unkomplizierten Gastroenteritis in der Regel nicht notwendig ist; einige Medikamente jedoch die Durchfalldauer signifikant verkürzen können. Probiotika werden neben Racecadotril als eine mögliche medikamentöse Behandlung empfohlen, die für Säuglinge und Kleinkinder zugelassen ist und die in randomisierten kontrollierten

⁵ *“Although there is an abundance of data on the use of probiotics in treating AGE, much less is known about their efficacy if administered in ORS during ORT.”*

⁶ *“Critics of using a meta-analytical approach to assess the efficacy of probiotics argue that beneficial effects of probiotics seem to be strain-specific; thus, pooling data on different strains may result in misleading concl. Consequently, 2 recent meta-analyses focused on a single probiotic rather than on probiotics in general.”*

⁷ *„Eine repräsentativ zusammengesetzte Expertengruppe der Fachgesellschaft(en) erarbeitet im informellen Konsens eine Empfehlung, die vom Vorstand der Fachgesellschaft(en) verabschiedet wird.“* Methodische Empfehlungen (“Leitlinie für Leitlinien”, Stand Dez. 2004); <http://leitlinien.net/>

Studien bei Kindern mit akuter Gastroenteritis einen positiven Therapieeffekt, bei gleichzeitigem Einsatz mit ORs zeigten. Es wird ausgeführt:

„Es sollten nur Probiotika-Stämme zum Einsatz kommen, die in RCT eine nachgewiesene Wirkung aufwiesen. Eine hohe Dosis und ein früher Einsatz scheinen günstig zu sein. Metaanalysen zeigten eine Verkürzung der Durchfalldauer von 14 - 20h. Die genauen Wirkmechanismen sind nicht bekannt. Positive Studien liegen vor allem für Lebendbakterien von Lactobacillus rhamnosus GG (für Rotavirusinfektion, weniger bis fehlender Effekt bei bakterieller Genese) vor, weniger Studie für Lactobacillus reuteri, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus bifidus und E. coli Nissle, sowie für Kombinationspräparate. Die Studien sind von unterschiedlicher Qualität, die meisten von Herstellerfirmen gesponsert.“

Da Literaturangaben bei den einzelnen Empfehlungen fehlen, kann die zugrunde liegende Evidenz nicht beurteilt werden.

Anhand der vorliegenden Studien kann der therapeutische Nutzen von Arzneimitteln mit InfectoDiarrstop® LGG Mono Beutel sowie InfectoDiarrstop® LGG und InfectoDiarrstop® LGG Kirsch zur Behandlung von Diarrhöen bei Säuglingen und Kleinkindern nicht als nachgewiesen angesehen werden.

Auch Arzneimittel mit gefriergetrockneten Milchsäurebakterien Lactobacillus fermentum und delbrueckii erfüllen die Voraussetzungen für eine Aufnahme in die Ausnahmereglung der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie nicht.

Von 6 gefundenen klinischen Studien zum Einsatz dieser Arzneimittel bei kindlichen Diarrhoen sind insgesamt 4 Studien prinzipiell zum Nutznachweis geeignet (Bouloche J. et al. 1994; Liévin-Le Moal V. et al.2007; Salazar-Lindo E. et al. 2007; Simakachorn N. et al. 2000).

Die beiden anderen Studien (Li Xie Bin et al. 1995 und Mezard-Eurin M. et al. 1979) sind aufgrund deutlicher methodischer Mängel nicht für den Nutznachweis geeignet (u. a. Zielparameter nicht eindeutig beschrieben, Intervention unklar).

In den 4 zum Nutznachweis geeigneten Studien wurden Säuglinge und Kleinkinder mit akuter Diarrhoe eingeschlossen. Das Alter der Kinder lag zwischen 1 Monat und 4,5 Jahre. Die 4 Studien wurden u.a. an Kindern in Frankreich, Ecuador, Peru und Thailand durchgeführt. Die Kinder in allen 4 Studien wurden mit

oralen Rehydrationslösung (ORS) in Kombination mit Lacteol® oder ORS als Monotherapie behandelt. In 2 der 4 Studien wurde die Dosierung von Lacteol® mit 10 billion L. adophilus, entspricht 10×10^9 , angegeben. In allen Studien wurde die Behandlung stationär durchgeführt.

3 der 4 Studien zeigen signifikante Vorteile der Kombinationsbehandlung von ORS und Lacteol® im Vergleich zur Monotherapie mit ORS bezogen auf zum Teil unterschiedliche Parameter in Bezug auf die Dauer der Diarrhö. Allerdings wird die Aussagefähigkeit der Ergebnisse durch methodische Mängel (u.a. keine Fallzahlplanung, nicht geplante Subgruppenanalysen, statistische Analysemethoden) erheblich eingeschränkt. Die methodisch adäquate Studie von Salazar-Lindo E. et al. zeigt keinen signifikanten Unterschied bezüglich des primären Zielkriteriums „Dauer der Diarrhö“.

Weiterhin wurde eine Leitlinie (Leitlinie Gastroenteritis GPGE, Stand 04/2008) gefunden, aus der sich keine zusätzlichen Informationen ableiten lässt (s.o.).

Anhand der gefundenen Studien kann der therapeutische Nutzen von Arzneimitteln mit Lactobacillus (fermentum und delbrueckii) zur Behandlung von Diarrhöen bei Kindern nicht als nachgewiesen angesehen werden.

2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

Stellungnahmeberechtigte Organisation:	Eingangsdatum
Axcan Pharma SAS	24.03.2010
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	25.03.2010
InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH	26.03.2010

Nicht stellungnahmeberechtigte Organisation:	Eingangsdatum
Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e. V. (GPGE)	26.03.2010
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)	26.04.2010 (nicht fristgerecht)

3. Auswertung der Stellungnahmen

Einwand zum Wirtschaftlichkeitskriterium

Der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI) weist in seiner Stellungnahme darauf hin, dass der Verordnungsausschluss bislang mit dem „Hinweis“ auf eine unwirtschaftliche Verordnung nicht verschreibungspflichtiger Arzneimittel bei Kindern bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr begründet wurde. Bei der Erweiterung der Ausnahmetatbestände würde plötzlich nicht mehr auf das Wirtschaftlichkeitskriterium abgestellt, sondern darauf, ob der therapeutische Nutzen nachgewiesen werden kann. Die Anforderungen für die Klassifizierung als GKV-Leistung würden also nachträglich angehoben.

Dies stelle eine nicht gerechtfertigte Ungleichbehandlung bei der Ausgestaltung der Ausnahmetatbestände dar, die einen unzulässigen Eingriff in den Wettbewerb begründen würde.

Bewertung:

Soweit zur Begründung des Ausnahmetatbestandes darauf abgestellt wird, ob der therapeutische Nutzen des Arzneimittels zur Behandlung einer Erkrankung dem allgemein anerkannten Stand der Medizinischen Erkenntnisse entspricht, steht dies nicht in Widerspruch zu dem „Hinweis“, dass Antidiarrhoika bei Kindern bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr als unwirtschaftlich anzusehen sind. Denn der Nachweis des therapeutischen Nutzens ist elementarer Bestandteil der Beurteilung der Zweckmäßigkeit und damit der Wirtschaftlichkeit einer medizinischen Behandlungsweise.

Beschlussempfehlung:

Keine Änderung

Einwand 1 zum Nutzen von Lactobacillus rhamnosus GG

Die Firma InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH verweist in ihrer Stellungnahme darauf, dass die ESPGHAN-Studie von Guandalini et al (2000) gezeigt habe, dass die zusätzliche Gabe von Lactobacillus rhamnosus GG (LGG) zu einer Reduktion der Durchfalldauer, einer Verhinderung protahierter Durchfallverläufe und einer Reduktion von Krankenhauseinweisungen bzw. einer Ver-

kürzung der Hospitalisierungszeit führen würde. Die Firma InfectoPharm legt dazu weitere Unterlagen vor, aus denen sich ergeben soll, dass ESPGHAN-Studie mit der in Deutschland zugelassenen Dosierung durchgeführt wurde. Die Firma InfectoPharm beantragt die Anlage III Nummer 12 um eine Ausnahmeregelung für LGG-haltige Arzneimittel zu ergänzen. Hierzu stellt die Firma InfectoPharm folgende aus ihrer Sicht relevante Studien dar:

Guandalini et al (2000)

Jasinski et al (2002)

Shornikova et al (1997)

Canani et al (2007)

Rautanen et al (1998)

Ergänzend zu diesen Studien werden weitere Studien sowie systematische Übersichtsarbeiten, Metaanalysen und Leitlinien einschließlich Literatur vorgelegt.

Bewertung:

Die vorgelegten Unterlagen (Erklärung von Dicofarm SpA, Analysezertifikate für 6 Chargen mit deutlichen variablen Dosierungen unmittelbar nach der Produktion) legen nahe, dass die in der Studie von **Guandalini et al. (2000)** angegebene Dosierung (1010 KBE) der in Deutschland zugelassenen Dosierung von mind. 5×10^9 KBE (zum Ende der Haltbarkeitsdauer) entspricht. Die klinische Relevanz der statistisch signifikanten Verkürzung der Durchfalldauer um 12,5 Stunden (ORS+Placebo ($122,9 \pm 33$) vs. ORS+LGG ($110,4 \pm 28,1$), $p < 0,03$) ist kritisch zu hinterfragen, nicht mit dem therapeutischen Zusatznutzen gleichzusetzen und wird als nicht ausreichend angesehen. Die Studie enthält zudem methodische Mängel (keine Fallzahlplanung, keine ITT-Analyse, unklarer Patientenfluss, Allocation Concealment nicht näher beschrieben), die die Aussagekraft erheblich einschränken. Die Menge der verabreichten Medikation ist in beiden Behandlungsarmen sehr stark gestreut (für die ersten 4 Stunden: 10 bis 850 ml im Placebo-Arm, 50-1000 ml im Verum-Arm), so dass die Einhaltung der empfohlenen Dosierung (LGG aufgelöst in ORS) nicht gewährleistet ist. Die mittlere Dosierung von etwa 1,5 Beuteln in den ersten 4 Stunden bei einem mittleren Gewicht der Kohorte von 8,8 kg ist niedriger als die in der Fach-

information empfohlene Menge (2-4 Beutel beim Körpergewicht von 8 kg in den ersten 4-6 Stunden).

Der Stellungnehmer führt aus, dass die in der Studie von **Jasinski et al. (2002)** angegebene Dosierung (1010 KBE) der in Deutschland zugelassenen Dosierung von mind. 5x10⁹ KBE entspricht. Die mittlere Dauer der Diarrhö wurde statistisch signifikant verkürzt ORS (7 Tage) vs. ORS+LGG (4 Tage) bei $p < 0,05$. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse ist aber aufgrund des Studiensettings (Uruguay) limitiert. Ebenso ist das RCT mit methodischen Schwächen verbunden (keine Angaben zum Randomisierungsverfahren, keine Fallzahlplanung, keine Definition des primären Zielkriteriums, keine ITT-Analyse). Die Vergleichbarkeit der Studienarme (z.B. hinsichtlich des Alters oder Durchfalldauer zur Baseline) ist offensichtlich nicht gegeben und nicht dokumentiert. Hinsichtlich der verabreichten Menge der Medikation sind die Daten inkonsistent (Anzahl gültiger Fälle unklar) oder intransparent (Abbildung 6) dargestellt.

Es wird ausgeführt, dass die Studie als Teil der multi-zentrischen Studie von **Guandalani et al. (2000)** durchgeführt aber nachträglich getrennt ausgewertet wurde. Bei der Aufzählung der anderen beteiligten Länder fallen jedoch Unstimmigkeiten auf (Finnland und Dänemark nicht bei **Guandalani et al. (2000)** genannt, Israel nicht bei **Jasinski et al. (2002)** genannt). Die Übereinstimmung der in der Studie verwendeten Dosierung mit der in Deutschland zugelassenen Dosierung beruht lediglich auf der Aussage des Stellungnehmers und kann nicht nachvollzogen werden. Insgesamt ist die Aussagekraft der Studie von **Jasinski et al. (2002)** sehr stark limitiert. Die Studie kann daher nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden.

Die Studie von **Shornikova et al. (1997)** wurde bereits in den tragenden Gründen zum Stellungnahmeentwurf zur Änderung der Anlage III Nummer 12 berücksichtigt. Die mittlere Dauer der Diarrhö wurde statistisch signifikant verkürzt (ORS 2,7 Tage ($\pm 2,2$) vs. ORS+LGG 3,8 Tage ($\pm 2,8$), $p = 0,02$). Die Aussagekraft der Ergebnisse ist aufgrund der bereits berichteten methodischen Schwächen eingeschränkt (keine Fallzahlplanung, Angaben zum Patientenfluss unklar). Es erfolgen keine Angaben zur Verteilung der drei unterschiedlichen Rehydratationen (WHO, light, intravenös) in der Verum- und Placebogruppe. Die Vergleichbarkeit der Kohorten ist daher der Studie nicht zu entnehmen.

Die Übereinstimmung der Dosierung von LGG (6x10⁹ KBE, Dicoflor 60) in der Studie von **Canani et al. (2007)** mit der Zulassungsdosierung von

INFECTODIARRSTOP (5x10⁹ KBE) wird vom Stellungnehmer nicht durch entsprechende Unterlagen belegt. Zudem weist die Studie methodische Schwächen auf (insbesondere keine Verblindung von Patienten und Behandler, keine Adjustierung für multiples Testen). Die Studie ist insbesondere aus methodischer Sicht nicht für den Nutznachweis von LGG geeignet.

Die Studie von **Rautanen et al. (1998)** ist aufgrund des Studiendesigns (keine adäquate Kontrollgruppe) nicht für den Nutznachweis von LGG geeignet.

Aus den weiteren Publikationen lassen sich keine zusätzlichen Informationen ableiten, u.a. da entweder eine andere Fragestellung bearbeitet wurde oder die eingeschlossenen Primärstudien bereits vom Antragsteller eingereicht wurden. Aus den eingereichten systematischen Übersichtsarbeiten und Leitlinien lassen sich keine weiteren Aussagen zum Nutzen der Behandlung mit LGG ableiten.

Beschlussempfehlung:

Keine Änderung

Einwand 2 zum Nutzen von Lactobacillus rhamnosus GG

Die Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e.V. (GPGE) widerspricht der Aussage, dass „Arzneimittel mit dem Wirkstoff Lactobacillus rhamnosus GG (LGG) als Monopräparate oder in Kombination mit Elektrolyten nicht die Voraussetzungen für eine Aufnahme in die Ausnahmeregelung der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie“ erfüllen würden und reichen hierzu die aktuelle Leitlinie der GPGE ein, die die Notwendigkeit der Verordnungsfähigkeit dieser Arzneimittel belegen würde.

Bewertung:

Die Leitlinie der GPGE wurde in den tragenden Gründen zum Stellungnahmeworschlag zur Änderung der Anlage III Nummer 12 bereits berücksichtigt. Da hierin Literaturangaben bei den einzelnen Empfehlungen fehlen, kann die zugrunde liegende Evidenz nicht beurteilt werden. Es lassen sich somit keine weiteren Aussagen zum Nutzen der Behandlung mit LGG ableiten.

Beschlussempfehlung:

Keine Änderung

Einwand zu den Konsequenzen der arzneimittelrechtlichen Zulassung von LGG

Die Zulassung von INFECTDIARRSTOP LGG erfolgte auf Basis der Guandalini-Studie. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens konnte nachgewiesen werden, dass das Prüfpräparat identisch ist zu INFECTDIARRSTOP LGG. Die Firma InectoPharm geht davon aus, dass die Zulassungsbehörde den Zusatznutzen von INFECTDIARRSTOP LGG gegenüber einer alleinigen oralen Rehydratation bestätigt habe und verweist hierzu auf die Fachinformation. Die Nichtaufnahme einer Ausnahmeregelung für LGG würde bedeuten, „dass der G-BA sich über den Zulassungsbescheid des Bundesoberbehörde BfArM stellt.“

4. Bewertung:

Laut Fachinformation von INFECTDIARRSTOP LGG konnte in klinischen Studien „gezeigt werden, dass die Kombination von Lactobacillus rhamnosus GG (LGG) und oraler Rehydratation die Dauer der Diarrhoe gegenüber einer alleinigen Anwendung von oraler Rehydratation signifikant verkürzt.“

Die statistische Signifikanz der Verkürzung der Diarrhoedauer ist nicht gleichbedeutend mit klinischer Relevanz. Die in den Studienergebnissen gezeigte signifikante Verkürzung der Diarrhoedauer um 12,5 Stunden wird nicht als ausreichend klinisch relevant angesehen, um eine Ausnahmeregelung für Lactobacillus rhamnosus GG zu begründen.

Beschlussempfehlung:

Keine Änderung

Einwand zum Nutzen von Lactobacillus fermentum und delbrückii

Die Firma Axcan Pharma SAS führt in ihrer Stellungnahme aus, dass sowohl der therapeutische Nutzen als auch die Wirtschaftlichkeit für Arzneimittel mit den Wirkstoffen Lactobacillus fermentum und delbrückii nachgewiesen seien.

Die Firma Axcan geht davon aus, dass die Studien von Simakachorn et al (2000) und Lievin- Le Moal et al (2007) keinen der in den tragenden Gründen genannten Mängel aufweist und reicht hierzu Unterlagen zur Fallzahlschätzung nach und geht auf die statische Analyseverfahren (log rank test) und das Problem der Subgruppenanalyse ein.

Für die Firma Axcan ergeben sich aus diesen beiden Studien konsistente Daten hinsichtlich des Primärparameters der Verkürzung der Diarrhoedauer.

Die Firma Axcan geht davon aus, dass die Studie von Bouloche et al (1994) nach der Konzeptqualität einer Studie mit dem Evidenzgrad Ib entsprechen würde.

Bewertung:

Anhand der beigefügten Unterlagen (SN-Schreiben und Studienprotokoll) werden die zuvor angeführten Mängel zur Studie von **Simakachorn et al (2000)** methodisch nachvollziehbar und ausreichend geklärt. Die graphische Darstellung der lt. Veröffentlichung primären Survivalanalyse bleibt aber weiterhin inadäquat und ohne Angabe der Mediane (nur Angabe der Mittelwerte). Für den primären Zielparameter „Dauer der Diarrhoe“ ergibt sich somit ein statistisch signifikanter Wirksamkeitsunterschied. Die kürzere Diarrhoedauer mit einer Differenz von 13,6 Stunden zugunsten von *Lactobacillus acidophilus* bzw. *Lactobacillus fermentum* und *delbrückii* muss jedoch hinsichtlich der klinischen und patientenrelevanten Bedeutung kritisch hinterfragt werden, ebenso wie die Übertragbarkeit des Settings (stationäre Behandlung in Thailand).

Anhand der beigefügten Unterlagen (SN-Schreiben und nachträgliche (!) Fallzahlberechnung) werden die zuvor angeführten Mängel zur Studie von **Liévin-Le Moal V. et al. (2007)** methodisch nicht ausreichend und somit nur eingeschränkt nachvollziehbar geklärt: Die Fallzahlschätzung ist nur retrospektiv nachgeliefert worden (nicht Teil eines a-priori festgelegten Studienprotokolls, in der Publikation selbst wird von „relatively small number of infants in our study“ berichtet). Rotavirus-infizierte Kinder wurden nicht in die Studie und Analyse eingeschlossen, was a-priori nicht im Methodenteil festgelegt wurde. Eine Survivalanalyse ist zwar im Methodenteil angekündigt, aber entgegen Stellungnahme nicht berichtet (ist allerdings auch nicht in der Publikation als primäre Analyse angegeben). Es ergibt sich für den primären Zielparameter „Dauer der Diarrhoe“ zwar ein statistisch signifikanter Wirksamkeitsunterschied, der mit einer kürzeren Diarrhoedauer um 24h Stunden zugunsten von *Lactobacillus acidophilus* auch klinisch bedeutsam und patientenrelevant sein dürfte. Aufgrund der methodischen Schwächen, insbesondere eines möglichen Selektionsbias aufgrund des (nachträglichen) Ausschlusses von Rotavirus-positiven Kindern, ist die Aussagekraft für das Ergebnis jedoch einzuschränken. Ebenso kann die Übertragbarkeit des Settings (stationäre Behandlung in Ecuador) kritisch hinterfragt werden.

Die Studie von **Bouloche et al.** (1994) kann zwar vom Studienkonzept als Studie mit Evidenzgrad Ib betrachtet werden, anhand der Studienpublikation und der beigefügten Unterlagen (SN-Schreiben) bleibt die Studie von **Bouloche et al.** mit so vielen methodischen Mängeln behaftet, dass sie als methodisch nicht adäquat einzustufen ist und somit die Ergebnisse keine ausreichende Aussagekraft für eine Nutzenbewertung haben.

Nur unzureichend nachvollziehbar sind dabei folgende Punkte: Fallzahlschätzung nicht durchgeführt, Randomisierungsschema unklar (Treatment-Zuteilung innerhalb der beiden Rehydratationsschemata?), Verblindung unklar, Patientenselektion und -fluss nicht ausreichend nachvollziehbar, keine Benennung von primären oder sekundären Zielparametern, statistisches Analyse-Konzept nicht als 3-Gruppen-Vergleiche (mittels ANOVA) - wie der Fragestellung und dem Design angemessen -, sondern lediglich als 2-Gruppen-Vergleiche (Student's t-Test, U-Test) angelegt, nicht hierarchisierte Subgruppenanalyse (Gruppe mit oraler Dehydratation (n=71)) im Vergleich zur der Analyse der Gesamtgruppe (n=103). Nicht adressiert wird die durch die letzten drei Punkte entstehende Problematik des multiplen Testens.

Es ergibt sich für den Zielparameter „Dauer der Phase ohne Stuhlgang“ in der Gesamtgruppe zwar ein statistisch signifikanter Wirksamkeitsunterschied $p=0,04$ (allerdings *ohne* Adjustierung für multiples Testen). Ganz abgesehen von den o.g. methodischen Unzulänglichkeiten der Studie wird das Ausmaß der Verkürzung der Dairrhoedauer mit einer Differenz von knapp 15 Stunden zugunsten von *Lactobacillus acidophilus* als nicht ausreichend angesehen, um eine Ausnahmeregelung für zu begründen.

Zusammenfassend liegt für *Lactobacillus fermentum* und *delbrückii* folgende Evidenz vor:

Von den 4 prinzipiell zum Nutznachweis geeigneten Studien, ist eine Studie (**Bouloche** 1994) methodisch unzureichend, eine weitere Studie (**Liévin-Le Moal V.** 2007) von methodisch eingeschränkter Aussagekraft und 2 Studien (**Simakachorn 2000** und **Salazar-Lindo 2007**) sind methodisch angemessen. Hinsichtlich der Dauer der Diarrhö zeigen sich unterschiedliche Ergebnisse: Bei der methodisch unzureichenden Studie von Bouloche liegt nur bei einem von 3 nicht hierarchisierten Endpunkten ein statistischer, aber fraglicher patientenrelevanter Unterschied von 15 Stunden vor. Bei Liévin-Le Moal ergibt sich eine statistisch signifikante und mit 24 Stunden wohl auch klinisch bedeutsame kürzerer Dauer zugunsten von *Lactobacillus acidophilus*. Aufgrund der methodischen Schwächen, insbesondere eines möglichen Selektionsbias auf-

grund des (nachträglichen) Ausschlusses von Rotavirus-positiven Kindern, ist die Aussagekraft für das Ergebnis jedoch einzuschränken. Bei den beiden methodisch adäquaten Studien findet sich bei Simakachorn ein statistisch signifikanter Wirksamkeitsunterschied, allerdings mit einer Differenz von nur 13,6 Stunden zugunsten von *Lactobacillus acidophilus* von fraglicher klinischer und patientenrelevanter Bedeutung, bei Salazar-Lindo dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied. Weiterhin ist die Übertragbarkeit des Settings kritisch zu hinterfragen (stationäre Behandlung in Thailand bzw. in Peru).

Anhand dieser Einschränkungen kann ein Nutzen für *Lactobacillus fermentum* und *delbrückii* nicht als nachgewiesen angesehen werden.

Beschlussempfehlung:

Keine Änderung

Einwand zur Wirtschaftlichkeit von Lacteol (*Lactobacillus fermentum* und *delbrückii*)

Firma Axcan geht davon aus, dass im Hinblick auf den therapeutischen Nutzen die Evidenzlage von *E. coli* –haltigen Arzneimitteln und *Lactobacillus fermentum* und *delbrückii*-haltigen Arzneimitteln mindestens vergleichbar sei. Die Tages-therapiekosten für *Saccharomyces boulardii*- und *E. coli*- haltige Arzneimittel würden aber um ein Vielfaches höher liegen.

Bewertung:

Entgegen der Argumentation des Stellungnehmers sind die Ergebnisse der beiden Studien zum therapeutischen Nutzen von *E. coli* –haltigen Arzneimitteln (Henker et al 2007 und 2008) konsistent. Den primären Zielgrößen der beiden Untersuchungen, der „Time to response“ in Henker 2007 bzw. der Responserate in Henker 2008, liegt eine vergleichbare Definition der Response zugrunde, so dass die Ergebnisse eine konsistente Bewertung ergeben: Reduktion der Anzahl wässriger oder dünnflüssiger Stuhlgänge auf ≤ 3 innerhalb von 24 Stunden über mindestens 2 konsekutive Tage (Henker 2007) und über mindestens 4 konsekutive Tage (Henker 2008). Die unterschiedlich langen diarrhoe-freien Zeiträume sind durch die unterschiedlichen Einschlusskriterien und damit unterschiedlichen Schweregrade der Diarrhoen erklärbar. Bei Henker 2007 wurden mehr leichtere Fälle (Diarrhoedauer bei Einschluss ≤ 3 Tage und Gewichtsverlust $\leq 5\%$) als bei Henker 2008 eingeschlossen (Diarrhoedauer bei Einschluss > 4 und ≤ 14 Tage und Gewichtsverlust 5% bis $\leq 10\%$).

Der Verwendung von 2 primären Zielgrößen in Henker et al 2008 (Responserate nach 7 und nach 14 Tagen) wurde adäquat Rechnung getragen, da bei der Auswertung der Studie für multiples Testen adjustiert wurde (Halbierung des geforderten Signifikanzniveaus).

Da der Nutzen von *Lactobacillus fermentum* und *delbrückii*-haltigen Arzneimitteln nicht belegt ist, erübrigt sich ein Vergleich der Tagestherapiekosten.

Beschlussempfehlung:

Keine Änderung

Einwand 1 zum Nutzen von *E. coli*

Die Firma Axcan weist darauf hin, dass die Studien von Henker et al (2007) und (2008) in mehreren Punkten (Primärparameter, Hypothesenprüfung, statistische Analyseverfahren) keine konsistenten Ergebnisse vorweisen würde.

5. Bewertung:

Die primären Outcomes der Studien von Henker et al (2007) und (2008) sind nicht identisch, jedoch ausreichend vergleichbar (siehe hierzu auch weiter unten).

Einwand 2 zum Nutzen von *E. coli*

Nach Ansicht der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ) ist eine Verordnungsfähigkeit *E. coli*-haltiger Arzneimittel nicht gerechtfertigt, da keine belastbare Evidenz für Nutzen und Wirksamkeit vorliegen würde. So würden sich zu den Studien von Henker et al (2007) und (2008) zahlreiche Fragen stellen.

Inhaltliche Fragen stellen sich in Bezug auf die infektiologische Stuhluntersuchung, da die Laborbefunde von der DGKJ als unplausibel angesehen werden

Hinsichtlich der Einschlusskriterien und klinischen Daten finden sich nach Auffassung der DGKJ zahlreiche Widersprüche und Angaben, die unplausibel und unglaubwürdig seien, z. B. zum Schweregrad der Erkrankung (Schwere der Dehydratation, Durchfalldauer, Erbrechen) der eingeschlossenen Kinder und zur Gabe von ORL.

Auch die Ergebnisse der Studien sind für die DGKJ nicht nachvollziehbar und unglaubwürdig und offensichtlich falsch.

Darüber hinaus stellen sich der DGKJ weitere generelle Fragen zu den Studien im Hinblick auf offensichtlich bestehende Interessenkonflikte, zur Anmeldung der Studien mit einer EudraCT-Nummer beim BfArM, ob die Studienprotokolle eingesehen wurden, welche Kenntnisse über das Independent Data Monitoring Committee (IDMC) bestehen, wer die Originaldaten ausgewertet hat und wie die örtlichen Studienleiter geschult wurden.

Nach Auffassung der DGKJ wären die Darstellungen in beiden Publikationen für erfahrene Pädiater unplausibel und nicht glaubhaft.

Die DGKJ fragt sich warum die Studien in Russland und nicht in Deutschland durchgeführt wurden.

Nach Auffassung der DGKJ sollte der G-BA die Case Report Forms, klinischen Akten, Tagebücher und bakteriologischen Befunde anfordern und überprüfen.

Bewertung:

Der G-BA konnte zur Bewertung der Studien von Henker et al (2007) und (2008) auf die Studienberichte des Herstellers, welche zur Verfügung gestellt wurden, zurückgreifen. Die an den Studien teilnehmenden Zentren werden in den vorliegenden Studienberichten benannt. Das Monitoring wird entsprechend berichtet.

Die Durchführung umfangreicher infektiologischer Stuhluntersuchung im Rahmen einer klinischen Studie erscheint entgegen der Anmerkung in der Stellungnahme als nachvollziehbar. Die Erregernachweise je Studienteilnehmer sind in den Studienberichten dokumentiert.

Die in der Stellungnahme kritisch angemerkte vergleichbare Rate der Kinder mit einem pathogenen Erregernachweis in beiden Studien bezieht sich auf die Untersuchungen zur Baseline und nicht nach der Behandlung.

Die in der Stellungnahme angegebene Rate (26 von 58) zum Erregernachweis in der Studie von Henker et al. (2007) zum Ende der Behandlung ist nicht nachvollziehbar und der Publikation nicht zu entnehmen. Henker et al. (2007) geben (auch entsprechend dem Studienbericht) folgende Zahlen zum Nachweis pathogener Erreger zum Zeitpunkt „study termination“ an: 13 von 27 Kindern mit einem Nachweis zur Baseline im Verum-Arm bzw. 9 von 21 im Placebo-Arm. Neuer Er-

regernachweis bei Kindern ohne Nachweis zur Baseline: 3/28 (Verum) und 6/37 (Placebo). Insgesamt haben 31 aller 113 Studienteilnehmer (und nicht 26 von 58) zum Zeitpunkt „study termination“ einen positiven Erregernachweis. Eine Übersicht zu den einzelnen Befunden findet sich im Studienbericht. Viele Teilnehmer wurden nicht über die volle Studiendauer von 10 Tagen behandelt (finale Stuhluntersuchungen wurde jedoch auch bei diesen Fällen durchgeführt). Zudem wäre der Erregernachweis bei Non-Response-Fällen am Ende der Studie ebenso nicht unplausibel. Der Stellungnehmer legt keine Referenzstudien zu Erregerraten während eines Durchfallverlaufs vor, die die fehlende Plausibilität der Ergebnisse von Henker et al. (2007) belegen würden.

Die orale Rehydratation war in der Studie von Henker et al. (2007) entsprechend dem Studienbericht während der Studiendauer gewährleistet: „To prevent dehydration, the patient was allowed free fluids and had to be encouraged by the legal guardian to drink more than usual. The legal guardian had to ensure that the fluid intake was at least at the maintenance level for the patient. If the patient had frequent or substantial watery stools or vomits, an additional 10 ml fluid per kg body weight had to be given to the patient per stool/vomit.“ Die Angaben zur täglichen Flüssigkeitsaufnahme sind protokolliert.

Auch in der Studie von Henker et al. (2008) war die orale Rehydratation während der Studiendauer gewährleistet: „After successful rehydration, the patient was to be discharged from the hospital. To maintain hydration, the patient was allowed free fluids and had to be encouraged by the legal guardian to drink more than usual. The legal guardian had to ensure that the fluid intake was at least at the maintenance level for the patient. If the patient had frequent or substantial watery stools or vomits, an additional 10 ml fluid per kg body weight had to be given to the patient per stool/ vomit.“ Die Angaben zur täglichen Flüssigkeitsaufnahme sind protokolliert.

Der Hinweis zu der Angabe auf S. 315 der Studie von Henker et al. (2007) („Prior to the treatment regimen, almost no infant had a normal stool consistency“) und dem Vorliegen einer normalen Stuhlkonsistenz zur Baseline (Anteil normaler Stuhlgänge entsprechend dem Studienbericht: Verum $0,7 \pm 3,8$ [0,0] % pro Tag; Placebo $0,0 \pm 0,0$ [0,0] % pro Tag) stellt keine Protokollverletzung dar, da dies nicht den Ein- und Ausschlusskriterien widerspricht. Das Vorliegen eines normalen Stuhlgangs in Kombination mit mehreren wässrigen Stühlen ist somit nicht ausgeschlossen. Normaler Stuhlgang wird hierbei nur als Ausnahme berichtet.

Der Stellungnehmer bezweifelt weiterhin das finale Vorliegen von 11 Dehydrationsfällen im Placebo-Arm der Studie von Henker et al. (2008). Henker et al. berichten hierbei, dass 11 von 76 Kindern im Placebo-Arm eine moderate Dehydration zum Studienende (5-10% des Körpergewichts) wie schon zur Baseline aufwiesen. Entsprechend den Ergebnissen der Studie waren in der Placebo-Gruppe nach 21 Tagen 22 von 76 Kindern Non-Responder. Damit litten 50% (11 von 22) der Kindern mit einem Non-Response (Outcome „ ≤ 3 wässrigen Stuhlgängen pro Tag an mind. 4 konsekutiven Tagen“ nicht erfüllt) an einer moderaten Dehydration. Aufgrund der persistierenden Diarrhö erscheinen diese Angaben nicht unglaubwürdig, zumal es sich um den Verlust des Körpergewichts handelt. Die klinische Plausibilität ist aufgrund der Beobachtungsdauer von 21 Tagen zu hinterfragen. Der Stellungnehmer legt hierbei keine Referenzstudien vor, die die fehlende Plausibilität der Ergebnisse von Henker et al. (2008) belegen würden.

Die in beiden Studien berichteten Hinweise zum Erbrechen zur Baseline deuten durch die gewählten Formulierungen auf sehr niedrige Rate hin: „the number of vomiting episodes was very small at baseline“ Henker et al. (2007) bzw. „only a few patients had vomiting at baseline“ Henker et al. (2008). Die Angaben in den Studienberichten verdeutlichen jedoch, dass die tatsächlichen Raten im plausiblen Bereich lagen. Studienbericht zu Henker et al. (2007): “Vomiting was reported in about half of the patients [46,9 % entsprechend Tabelle 10.1-9.2]. The number of vomits ranged between 1 and 3 in these patients. The average number of vomits in all patients amounted to 0.9 ± 1.0 [1.0] in the EcN and 0.8 ± 1.0 [1.0] in the placebo group.” Studienbericht zu Henker et al. (2008): “Vomiting was reported in about 30% of the patients. The number of vomits was 1 or 2 per day in these patients. The average number of vomits in all patients amounted to 0.5 ± 0.7 [0.0] in the EcN and 0.4 ± 0.6 [0.0] in the placebo group.” Diese Angaben stehen nicht im Widerspruch zu den zitierten Ergebnissen von van Damme et al. (2007).

Der Stellungnehmer verweist auf die Verläufe der Kaplan-Meier-Kurven, die Response-Fälle bereits vor dem 4. Tag der Behandlung (Henker et al. 2008) bzw. vor dem 2. Tag der Behandlung (Henker et al. 2007) beinhalten. Ein Response-Fall ist jeweils mit „ ≤ 3 watery or loose stools within each 24 hours for a period of at least 4 consecutive days“ bzw. “ ≤ 3 watery or loose stools in 24 h over a period of at least 2 consecutive days“ definiert, so dass die Kaplan-Meier-Kurven sowie die Angaben in den Studienberichten zu den frühen Response-Fällen vom Stellungnehmer als unplausibel bezeichnet werden. Durch die etwas verwirrende Definition in beiden Studien verwechselt der Stellungnehmer vermut-

lich die zeitliche Erfassung der Response-Fälle mit Genesungsfällen. Die Darstellung der frühen Response-Fällen in der Studie von Henker et al. (2008) kann dadurch erklärt werden, dass es sich hierbei um Fälle handelt, die (retrospektiv zum Ende der Studie betrachtet) an mind. 4 konsekutiven Tagen ≤ 3 wässrige Stühle hatten und dadurch bereits am ersten dieser Tage als Response ausgewertet werden. Der vom Stellungnehmer eingebrachte Einwand („nach frühestens 4 Tagen einen Response aufweisen“) entspräche einem Heilungsfall, der per Definition nach frühestens 4 Tagen auftreten dürfte. Die entsprechende Erklärung gilt für die Studie von Henker et al. (2007). Damit stehen die frühen Response-Fälle in beiden Studien nicht im Widerspruch zur den jeweils definierten Outcomes.

Die in der Stellungnahme angemerkte Rate an Protollverletzungen (3 von 75) im Verum-Arm der Studie von Henker et al. (2008) ist zwar gering, wird jedoch nicht durch andere Referenzzahlen als gänzlich unplausibel widerlegt.

Der Stellungnehmer bezweifelt die Vergleichbarkeit der Ergebnisse von Henker et al. (2007 und 2008) mit anderen Probiotika dieser Indikation hinsichtlich der Verkürzung der Durchfalldauer. Die berichteten Differenzen in der Durchfalldauer sind differenziert zu interpretieren. So bezieht sich die Differenz von 3,3 Tagen zwischen den beiden Armen in der Studie von Henker et al. (2008) auf den Unterschied in der medianen Dauer bis zum Response. In der Studie von Henker et al. (2007) beträgt die mediane Dauer bis zum Response 2,3 Tage.

Die durchschnittliche Dauer bis zum Response liegt bei Henker et al. (2007) entsprechend dem Studienbericht bei $2,93 \pm 0,28$ Tage im Verum-Arm und $4,37 \pm 0,38$ Tage im Placebo-Arm (Differenz von 1,44 Tagen bei Kindern mit akuter Diarrhö). In der Studie von Henker et al. (2008) beträgt die durchschnittliche Dauer bis zum Response $3,91 \pm 0,47$ Tage im Verum-Arm und $7,32 \pm 0,71$ Tage im Placebo-Arm (Differenz von 3,41 Tagen bei Kinder mit einer Diarrhö von über 4 Tagen). Diese Werte stehen nicht im Widerspruch zu anderen Studien dieser Indikation, wenn auch die Ergebnisse von Henker et al. (2008) eine große Verkürzung darstellen. Der Stellungnehmer legt keine abweichenden Referenzstudien vor.

Darüberhinaus ist festzustellen, dass der G-BA keine Möglichkeit hat aufgrund möglicher bestehender Interessenkonflikte oder fehlender EudraCT-Nummer oder mangelhafter Schulung der Studienleiter Studien abzulehnen. Auch auf den Ort der Durchführung von Studien hat der G-BA keinen Einfluss.

Beschlussempfehlung:

Keine Änderung