

# Tragende Gründe



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**zum Beschluss des Gemeinsamen  
Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie  
(AM-RL):**

**Anlage XII - Beschlüsse über die  
Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Linaclofid**

Vom 17. Oktober 2013

## Inhalt

<b>1. Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
<b>3. Bürokratiekosten</b> .....	<b>11</b>
<b>4. Verfahrensablauf</b> .....	<b>11</b>

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Linaclotid ist der 1. Mai 2013. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 VerfO am 2. Mai 2013 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. August 2013 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Linaclotid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel, § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf

ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde in der Nutzenbewertung von Linaclotid nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Linaclotid (Constella® 290 Mikrogramm Hartkapseln) gemäß Fachinformation:

Constella® wird zur symptomatischen Behandlung des mittelschweren bis schweren Reizdarmsyndroms mit Obstipation (RDS-O) bei Erwachsenen angewendet.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Nachdem die Änderungen in § 6 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) durch Artikel 4 Nr. 2 des Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S. 3108 ff.), wird dieses Kriterium bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem mittelschweren bis schweren Reizdarmsyndrom mit Obstipation (RDS-O) ist eine Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie eine symptomorientierte Behandlung (Obstipation, Blähungen, Krämpfe, Schmerzen).

Die Behandlung des Reizdarmsyndroms erfolgt symptomorientiert. Ernährungsbezogene Maßnahmen sollten bei der Behandlung des Reizdarmsyndroms an erster Stelle stehen.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Absatz 3 VerfO:

zu 1. Im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel

Für die Behandlung des Reizdarmsyndroms grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe:

- Pflanzliche Quellmittel:  
Indische Flohsamenschalen
- Spasmolytika:  
Butylscopolaminiumbromid, Mebeverinhydrochlorid
- Kombinationen pflanzlicher Wirkstoffe (z. B. Iberogast®)

zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet Reizdarmsyndrom mit Obstipation (RDS-O) grundsätzlich eine patientenindividuelle Adaptation der Verhaltens- und Ernährungsgewohnheiten in Betracht. Neben der Aufklärung und Schulung zur Erkrankung erhalten die Patienten im Rahmen einer individuellen Ernährungsberatung entsprechende Empfehlungen, welche eventuell vorhandene Nahrungsmittelunverträglichkeiten berücksichtigen sowie Hinweise zu ballaststoffreicher Kost enthalten.

Psychotherapie ist als Richtlinienverfahren nur für seelische Krankheiten indiziert. Die sogenannte psychosomatische Grundversorgung ist im Rahmen einer übergeordneten somatopsychischen Behandlungsstrategie indiziert, wenn der Arzt/die Ärztin die ursächliche Beteiligung psychischer Faktoren an einem komplexen Krankheitsgeschehen festgestellt hat oder aufgrund seiner oder ihrer ärztlichen Erfahrung diese als wahrscheinlich annehmen muss.

Die Psychotherapie kommt nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für das genannte Anwendungsgebiet infrage, da hier zwar die symptomatische Behandlung, nicht aber die Beteiligung psychischer Faktoren genannt ist und somit die Beteiligung psychischer Faktoren nicht ohne zusätzliche Informationen als gegeben angenommen werden kann. Es ist also nicht gewährleistet, dass beim RDS-O regelmäßig eine seelische Krankheit vorliegt oder dass die ursächliche Beteiligung psychischer Faktoren am Krankheitsgeschehen patientenindividuell festgestellt wird.

zu 3. Zur gezielten bedarfs- und symptomorientierten Behandlung von Beschwerden wie Obstipation, Blähungen, Krämpfe, Schmerzen kann eine Anwendung der unter 1. genannten Wirkstoffe erforderlich sein.

Es liegt ein Beschluss des G-BA vom 16. März 2004 über gesetzliche Verordnungsausschlüsse bei der Arzneimittelversorgung und zugelassene Ausnahmen vor. Demnach sind apothekenpflichtige, nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel von der Versorgung nach § 31 SGB V ausgeschlossen. Die Verordnung dieser Arzneimittel ist nach § 34 Absatz 1 Satz 2 ausnahmsweise zulässig, wenn die Arzneimittel bei der Behandlung schwerwiegender Erkrankungen als Therapiestandard gelten.

Mit Ausnahme von Mebeverinhydrochlorid handelt es sich bei den unter 1. genannten Wirkstoffen um apothekenpflichtige, nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel. Diese gelten für das Anwendungsgebiet Reizdarmsyndrom nicht als zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Absatz 1 Satz 2 SGB V (Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie, letzte Änderung in Kraft getreten am 5. Juni 2013;

OTC-Übersicht). Außer Mebeverinhydrochlorid sind somit die für die Behandlung des Reizdarmsyndroms unter 1. aufgelisteten apothekenpflichtigen, nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittel zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung nicht verordnungsfähig.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Zur symptomatischen Behandlung der Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Reizdarmsyndrom mit Obstipation (RDS-O) stehen neben einer individuellen Ernährungsberatung und Empfehlungen zur Lebensstiländerung entsprechend dem jeweils dominierenden Symptom bei Bedarf sowohl pflanzliche Quellstoffe mit hohem Anteil an löslichen Ballaststoffen, Spasmolytika sowie Kombinationen pflanzlicher Wirkstoffe unterschiedlicher Wirkqualität mit dem zugelassenen Anwendungsgebiet „Reizdarmsyndrom“ zur Verfügung. In Abhängigkeit von der vorherrschenden Symptomatik kann patientenindividuell der Einsatz weiterer für die Behandlung der Obstipation, Blähungen, Krämpfen oder Schmerzen zugelassener Wirkstoffe medizinisch erforderlich werden. Aufgrund der Heterogenität der Erkrankung und des individuell stark differierenden Beschwerdebildes existiert gemäß aktuellem Wissensstand keine etablierte symptomatische Standardtherapie. Somit wird zurzeit ein an dem beim einzelnen Patienten ausgebildeten Symptomkomplex orientierter symptomatischer Therapieansatz empfohlen, dessen Grundlage entsprechende Empfehlungen zur Ernährung und allgemeinen Lebensführung bilden. In der Behandlung der mit dem Reizdarmsyndrom mit Obstipation (RDS-O) assoziierten Symptome (Obstipation, Blähungen, Krämpfe bzw. Schmerzen) sind Arzneimittel etabliert, von denen eine Vielzahl von den Regelungen des § 31 SBG V umfasst sind. Der Ausnahmetatbestand nach § 34 Absatz 1 Satz 2 kommt für diese in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zum Tragen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

#### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie symptomorientierte Behandlung (Obstipation, Blähungen, Krämpfe, Schmerzen) ist nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens schloss der pharmazeutische Unternehmer drei randomisierte placebokontrollierte Studien (MCP-103-302, LIN-MD-31 und MCP-103-202) in seinen Studienpool ein.

Linaclotid besitzt eine Zulassung für die symptomatische Behandlung des mittelschweren bis schweren Reizdarmsyndroms mit Obstipation (RDS-O) bei Erwachsenen. Die Anwendung ist dabei nicht auf eine bestimmte Dauer begrenzt. Der Wirksamkeitsnachweis, auf dem die Zulassung basiert, liegt für einen sechsmonatigen Zeitraum vor.

Die Studienpopulation bestand aus Patienten mit einer medianen Krankheitsdauer von 9,3 Jahren (25 %-Quantil: 3,4 Jahre; 75 %-Quantil: 19,7 Jahre). Gemäß den Angaben des European Public Assessment Reports (EPAR) zu Linaclotid sprach etwa die Hälfte der in den Zulassungsstudien mit Linaclotid behandelten Patienten auf die Therapie an. Dabei zeigte sich im Placebovergleich eine signifikante Überlegenheit von Linaclotid hinsichtlich der Endpunkte abdominelle Schmerzen und CSBM<sup>1</sup> (Kriterium der FDA<sup>2</sup>) sowie abdominelle

---

<sup>1</sup> Complete spontaneous bowel movement (vollständige spontane Stuhlgänge)

<sup>2</sup> U.S. Food and Drug Administration

Schmerzen und Beschwerden, Grad der Verbesserung der RDS-Symptome (Kriterien der EMA<sup>3</sup>) und weiterer sekundärer Endpunkte.

Vor diesem Hintergrund sieht der pharmazeutische Unternehmer in der Patientengruppe der Responder (definiert als Patienten, die auf eine 4-wöchige Linaclotid-Therapie ansprechen und von einer deutlichen Verbesserung der RDS-O-Symptomatik berichten) die eigentliche Zielpopulation. Für diese beansprucht er einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie symptomorientierte Behandlung (Obstipation, Blähungen, Krämpfe, Schmerzen), zusammenfassend bezeichnet als individuelle symptomorientierte Behandlung (ISB).

Der G-BA erachtet jedoch die vorgelegten Daten aus den o.g. Studien aus den folgenden Gründen als nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens:

In allen drei vom pharmazeutischen Unternehmer eingeschlossenen Studien ist die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt. Darüber hinaus sind die Behandlungsphasen der Studien MCP-103-202 und LIN-MD-31 mit einer Dauer von 12 Wochen für die Bewertung des Zusatznutzens von Linaclotid zu kurz.

#### Studie MCP-103-202

Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische, doppelblind und parallel angelegte Phase-II-Studie zur Dosisfindung mit 12-wöchiger Behandlungsphase, in die 496 Patienten mit einer RDS-O-Diagnose nach ROM-II-Kriterien eingeschlossen wurden. Davon erhielten 85 Patienten Linaclotid in der zugelassenen Dosierung von 290 µg. Nach Angabe des pharmazeutischen Unternehmers wurde ein direkter Vergleich zwischen einer Kombination aus Linaclotid plus ISB<sup>4</sup> versus Placebo plus ISB<sup>4</sup> vorgenommen. Es bestanden keine Restriktionen bezüglich der medikamentösen Vorbehandlung. Jedoch mussten Patienten ihre jeweilige Vorbehandlung vor dem Therapiebeginn ggf. absetzen, wenn es sich um gemäß Studienprotokoll verbotene Wirkstoffe<sup>5</sup> handelte, oder in einer unveränderten Dosis<sup>6</sup> im Studienverlauf beibehalten. Als Notfallmedikation<sup>7</sup> zur Behandlung des Symptoms Obstipation ausdrücklich erlaubt waren Bisacodyl und/oder Fleet-Einläufe. Aus den Studienunterlagen gehen keine Angaben zur Ernährungsberatung bzw. Ernährungsumstellung hervor.

#### Studie MCP-103-302

Die Studie MCP-103-302 ist eine in den USA in den Jahren 2009 und 2010 durchgeführte multizentrische, ebenfalls doppelblind und parallel angelegte, placebokontrollierte Pivotalstudie. Grundlage für die Aufnahme der 805 Patienten in die Studie war eine RDS-O-Diagnose nach modifizierten ROM-II-Kriterien<sup>8</sup>. Nach Angabe des pharmazeutischen Unternehmers wurde auch hier während der 26-wöchigen Behandlungsphase ein direkter Vergleich zwischen einer Kombination aus Linaclotid plus ISB<sup>4</sup> versus Placebo plus ISB<sup>4</sup> vorgenommen. Auch hier gab es hinsichtlich einer Vormedikation keine Einschränkungen. Wie bereits in der Studie MCP-103-202 durfte eine Vorbehandlung nur für laut

---

<sup>3</sup> European Medicines Agency

<sup>4</sup> Individuelle symptomorientierte Behandlung

<sup>5</sup> Das Anwendungsverbot in der Studie MCP-103-202 ist identisch mit den Einschränkungen in der Studie MCP-103-302.

<sup>6</sup> Ballaststoffe und Quellmittel sowie Antidepressiva; nur erlaubt, falls sie 30 Tage vor der ersten Dosis der Studienmedikation in stabiler Dosierung gegeben wurden.

<sup>7</sup> Anwendung erlaubt, falls seit dem letzten Stuhlgang mindestens 72 Stunden zurücklagen.

<sup>8</sup> Modifikation bzgl. der Obstipationsanforderungen

Studienprotokoll erlaubte Arzneimittel<sup>9</sup> unter unveränderter Weitergabe fortgeführt werden. Als Begleitmedikation während der Behandlungsphase hingegen verboten waren alle rezeptfreien oder rezeptpflichtigen Laxanzien, Zäpfchen oder Einläufe sowie pflanzliche oder natürliche Wirkstoffe gegen Verstopfung oder andere Symptome des RDS-O, Prokinetika, NSAR<sup>10</sup> gegen abdominelle Schmerzen und Beschwerden, jedes Arzneimittel, das Durchfall verursacht, alle Betäubungsmittel, jede spezifische Therapie für RDS-O oder chronische Obstipation (allein oder in Kombination inklusive Lubiproston, Colchicin und Misoprostol), Arzneimittel mit pharmakologischer Aktivität gegen spezifische Serotonin-Rezeptoren, Anticholinergika und Cholinomimetika<sup>11</sup>, Gallensäurebinder, orale und parenterale Antibiotika<sup>12</sup>, Barbiturate, orale oder parenterale Glukokortikoide<sup>13</sup>, alle Medikamente zum Zweck des Gewichtsverlusts sowie jede Medikation zur Behandlung von Durchfall. Auch hier stand lediglich für das Symptom Obstipation eine eingeschränkte Notfallmedikation, bestehend aus Bisacodyl<sup>14</sup>, zur Verfügung. Für die weiteren krankheitsbezogenen Symptome des RDS-O (Schmerz, Blähungen, Krämpfe) war keine (Notfall-) Arzneimitteltherapie vorgesehen. Bezüglich des Kriteriums der Ernährungsumstellung nach ärztlicher Beratung waren die Patienten ausdrücklich dazu angehalten, auf jegliche wesentliche, die Symptome des RDS-O beeinflussende Änderungen im Lebensstil, also auch hinsichtlich der Ernährung, zu verzichten.

#### Studie LIN-MD-31

Diese ebenfalls doppelblind und parallel angelegte, placebokontrollierte Zulassungsstudie wurde in mehreren Zentren der USA und Kanada in der Zeit von Juli 2009 bis Juli 2010 durchgeführt. Der Einschluss der insgesamt 803 Patienten erfolgte auch hier anhand der RDS-O-Diagnose nach modifizierten ROM-II-Kriterien<sup>8</sup>. Hinsichtlich methodischer Aspekte wie der Vorbehandlung, des gewählten Komparators, der Vorgaben zur Ernährungsmodifikation, einer Notfallmedikation und der Möglichkeit einer medikamentösen symptomorientierten Behandlung ist diese Studie identisch mit der Studie MCP-103-302. Allerdings umfasst sie lediglich eine Behandlungsdauer von 12 Wochen. Im Anschluss an die 12-wöchige Behandlungsphase wurden die Patienten randomisiert in eine 4-wöchige Abbruchphase überführt, um Daten zu Absetzphänomen und Reboundeffekten zu erheben.

Die für die Nutzenbewertung von Linaclotid vorgelegten Studien bieten bezüglich der Operationalisierung der symptomorientierten Behandlung (Obstipation, Blähungen, Krämpfe, Schmerzen) eine unzureichende Datengrundlage hinsichtlich des Vergleiches mit Linaclotid. Angesichts der in den Studien festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien zum Absetzen bzw. der Weiterführung der bisherigen patientenindividuellen symptomorientierten Medikation sowie der Tatsache, dass allein für das Symptom Obstipation eine in der Studie angepasste Medikation, allerdings nur eine eingeschränkte Notfallmedikation zur Verfügung stand, war den Studienteilnehmer eine Adaptation der symptomatischen Therapie an ihre individuelle Krankheitssituation nicht möglich. Die Verfügbarkeit aller Therapieoptionen und deren

---

<sup>9</sup> Ballaststoffe, Quellmittel, Stuhlweichmacher, Probiotika, Antipsychotika und Antidepressiva, Kalziumkanalblocker, Protonenpumpenhemmer, Eisenpräparate als Nahrungsmittelergänzung oder zur Behandlung einer Eisenmangelanämie; nur erlaubt, falls sie 30 Tage vor der ersten Dosis der Studienmedikation in stabiler Dosierung gegeben wurden (Paliperidon und andere Kalziumkanalblocker waren uneingeschränkt erlaubt).

<sup>10</sup> Nichtsteroidale Antirheumatika

<sup>11</sup> Inhalatives Ipratropium, Tiotropium sowie intraokuläre Cholinomimetika (z. B. Pilocarpin) waren erlaubt.

<sup>12</sup> Orale Antibiotika bis zu 10 Tagen als Standardtherapie waren erlaubt.

<sup>13</sup> Eine orale Gabe von Glukokortikoiden über 10 Tage oder eine Injektion waren erlaubt.

<sup>14</sup> Anwendung erlaubt, falls seit dem letzten Stuhlgang mindestens 72 Stunden zurücklagen oder die Symptome unerträglich waren.

situationsgerechte Adaptation sind allerdings in Anbetracht des Krankheitsschweregrades der Zielpopulation und der typischen fluktuierenden Verläufe zwingend erforderlich. Damit ist in den Studien eine suffiziente, bedarfsadaptierte Behandlung der Symptome des Reizdarmsyndroms mit Obstipation nicht ermöglicht worden. Daher wird die Komponente symptomorientierte Behandlung der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht adäquat umgesetzt bewertet. Vor dem Hintergrund der vom pharmazeutischen Unternehmer formulierten Behandlungsziele unter einer längerfristigen Therapie mit Linaclotid wäre ein den gesamten Symptomkomplex umfassendes, flexibles Therapieregime der symptomorientierten Behandlung insbesondere für die Langzeit-Studie MCP-103-302 sinnvoll gewesen. Da dies in keiner der vorliegenden Studien erfolgt ist, ist der Zusatznutzen von Linaclotid gegenüber dieser Komponente der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus Sicht des G-BA nicht belegt.

Im Hinblick auf die Aussagesicherheit zur langfristigen Wirksamkeit von Linaclotid wird die 12-wöchige Behandlungsdauer der Patienten in den für die Bewertung maßgeblichen Studien MCP-103-202 und LIN-MD-31 als zu kurz erachtet. Dem fluktuierenden Krankheitsverlauf wird in den Studien nicht ausreichend Rechnung getragen. Zu einer intermittierenden Therapie, welche aufgrund der Symptomfluktuation in der ärztlichen Behandlungspraxis in Betracht kommen kann, wurden im Dossier zu Linaclotid vom pharmazeutischen Unternehmer keine Angaben gemacht.

Des Weiteren wird in den genannten Studien keine Aussage getroffen, ob und inwieweit die eingeschlossenen Patienten eine Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung erhalten haben. In der Phase-II-Studie MCP-103-202 sind keine Angaben zu einer Ernährungsberatung oder Umstellung gemacht worden. Die beiden Pivotalstudien LIN-MD-31 und MCP-103-302 benennen als Einschlusskriterium den Verzicht auf jegliche Lebensstiländerung, wovon auch die Ernährungsgewohnheiten umfasst sind. Aus den vorliegenden Unterlagen ist nicht zu ersehen, dass die Patienten im Lauf ihrer langjährigen Erkrankungs- und Krankheitsgeschichte, also im Vorfeld der Studienteilnahme, eine Ernährungsberatung bzw. -umstellung erhalten haben. Damit verbleibt eine weitere Unschärfe der Datenlage im Hinblick auf die Bewertung des Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen ist Diarrhö die häufigste unerwünschte Arzneimittelwirkung. Nach Angaben des EPAR trat diese in der Studienpopulation bei 160 (20 %) der mit Linaclotid behandelten Patienten gegenüber 24 (3 %) der Patienten mit Placebotherapie auf. Davon litten im Linaclotid-Regime 91 Patienten, im Placebo-Regime 6 Patienten unter mittelschweren bis schweren Durchfällen. Bei 50 % der betroffenen Linaclotid-Patienten bestand die Diarrhö für mehr als 28 Tage, während etwa ein Drittel Verläufe von weniger als sieben Tage zeigte. Bezogen auf die Therapieabbrüche aufgrund therapiebedingter Nebenwirkungen sind in beiden Zulassungsstudien vermehrte Abbrüche unter Linaclotid im Vergleich zu Placebo zu verzeichnen (LIN-MD-31: 7,9 % vs. 2,5 %; MCP-103-302: 10,2 % vs. 2,5 %).

Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sind in den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studien nicht untersucht worden. Dies gilt auch für Patienten mit eingeschränkter Leber- bzw. Nierenfunktion. Männliche Patienten sind mit einem Anteil von etwa 10 % an der Gesamtstudienpopulation unterrepräsentiert. Für ältere Patienten liegen nur begrenzte Daten vor, da lediglich 5,3 % der Studienpopulation ein Alter  $\geq$  65 Jahren aufweisen. Gleichzeitig wurde bei dieser Patientengruppe in den klinischen Studien ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Diarrhö identifiziert, so dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Linaclotid hinsichtlich der Anwendung bei dieser Teilpopulation einer weiteren Evaluation bedarf.



Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der Stellungnahmen, stellt der G-BA keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Linaclotid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie symptomorientierte Behandlung (Obstipation, Blähungen, Krämpfe, Schmerzen) fest.

## 2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV):

ca. 394 000 - 838 000 Patienten

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Für eine Behandlung mit Linaclotid kommen gemäß Zulassung Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Reizdarmsyndrom mit Obstipation (RDS-O) in Frage.

Berechnungsgrundlage zur Ermittlung der Größe dieser Patientengruppe ist gemäß einer Publikation aus dem Jahr 2003<sup>15</sup> eine für die deutsche Bevölkerung evaluierte Gesamtprävalenz des Reizdarmsyndroms von ca. 7 %. Ausgehend von rund 58 673 000 in der gesetzlichen Krankenversicherung versicherten Erwachsenen<sup>16</sup> sind etwa 4 107 000 Versicherte von einem Reizdarmsyndrom betroffen. Differenziert nach dem Subtypen RDS-O finden sich in der Studie<sup>15</sup> Häufigkeitsanteile, welche in Abhängigkeit von der Erhebungsform zwischen 16 % (Rom-II-Klassifikation) und 34 % (Selbsteinschätzung der Befragten mit RDS) schwanken. Basierend auf dieser Schwankungsbreite liegt somit ein Reizdarmsyndrom mit Obstipation bei ca. 657 000 bis 1 396 000 Patienten vor.

Da Linaclotid zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer Erkrankungsgrade zugelassen ist, muss darüber hinaus der von diesen Schweregraden umfasste Patientenanteil ermittelt werden. Gemäß Literaturangaben<sup>17</sup> wird der Anteil von 60 % der Patienten, die an einem mittelschweren bis schweren Reizdarmsyndrom leiden, als ebenso für den Obstipations-Subtypen geltend angenommen. Damit fallen etwa 394 000 bis 838 000 Patienten in die für die gesetzliche Krankenversicherung relevante Zielpopulation.

## 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Constella® 290 Mikrogramm Hartkapseln (Wirkstoff: Linaclotid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. Oktober 2013):

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002490/WC500135624.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002490/WC500135624.pdf)

---

<sup>15</sup> Hungin AP, Whorwell PJ, Tack J, Mearin F (2003): The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40,000 subjects. *Alimentary pharmacology & therapeutics*; 17(5):643-50.

<sup>16</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE-Bund) (2012): GKV-Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige. [Zugriff: 18.12.2012]. URL: <http://www.gbe-bund.de/>.

<sup>17</sup> Drossman DA, Chang L, Bellamy N, Gallo-Torres HE, Lembo A, Mearin F, et al. (2011): Severity in irritable bowel syndrome: a Rome Foundation Working Team report. *The American journal of gastroenterology*; 106(10):1749-59.

Gemäß Fachinformation ist die Notwendigkeit einer fortgesetzten Behandlung ärztlicherseits regelmäßig zu überprüfen. Wenn der Patient nach 4 Behandlungswochen keine Besserung seiner Symptome erfahren hat, sollte der Patient erneut untersucht und der Nutzen und die Risiken einer fortgesetzten Behandlung erneut geprüft werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat weitere Datenerhebungen hinsichtlich des Sicherheitsprofils von Linaclotid für erforderlich gehalten (siehe Constella® CHMP assessment report EMA/CHMP/60979/2012, „Conclusions on the clinical safety“) und wird die finalen Ergebnisse entsprechend ihrer Verfügbarkeit im Risikomanagementplan aktualisieren. Daher ist diesbezüglich insbesondere der Stand der Fachinformation auf Aktualität zu überprüfen. Änderungen sind entsprechend zu berücksichtigen.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Oktober 2013). Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

### Kosten der Arzneimittel

Linaclotid wird gemäß Fachinformation einmal täglich eingenommen. Aufgrund der fehlenden Angabe einer maximalen Therapiedauer in der Fachinformation wird als Berechnungsgrundlage eine kontinuierliche Therapie über das gesamte Jahr zugrunde gelegt. Für die Kostenermittlung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie symptomorientierte Behandlung (Obstipation, Blähungen, Krämpfe, Schmerzen) sind lediglich die Kosten zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung zu berücksichtigen. Bei einem Teil der für die Behandlung des Reizdarmsyndroms grundsätzlich zugelassenen Wirkstoffe handelt es sich um apothekenpflichtige, nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel. Diese sind von der Versorgung nach § 31 SGB V ausgeschlossen. Ein Ausnahmetatbestand nach § 34 Absatz 1 Satz 2 liegt nicht vor. Somit ist eine Verordnung dieser Arzneimittel zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung nicht zulässig. Daher entfällt die Kostenabbildung für diese Präparate. Die Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung wird bereits durch die Grundpauschale der Gebührenordnung für Ärzte gedeckt, so dass diese Leistung keine gesonderte Berücksichtigung bei der Kostendarstellung der zweckmäßigen Vergleichstherapie findet.

Angesichts der anticholinergen Wirkkomponente trizyklischer Antidepressiva, wie z. B. Amitriptylin und Imipramin, wird eine Anwendung dieser Wirkstoffgruppe beim Reizdarmsyndrom vom Obstipationstyp nicht empfohlen. Daher besteht keine gesicherte medizinische Argumentationsgrundlage, welche die Kostendarstellung rechtfertigt. Somit finden diese Arzneimittel bei der Ermittlung der anfallenden Therapiekosten keine Berücksichtigung.

Anhand dieser Angaben erfolgt im nächsten Schritt für Linaclotid die Berechnung des Arzneimittelverbrauches als Produkt aus Tagesbedarf und Behandlungsdauer. Die so ermittelte Anzahl benötigter Kapseln dient als Kriterium für die Ermittlung der erforderlichen Packungsanzahl. Berechnungsrelevante Packungsgröße ist die größte zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnungsfähige Packung. Anteilige Verbräuche, welche aus der zugrunde gelegten kontinuierlichen Jahrestherapie resultieren, werden als

solche, bezogen auf die größte Packung, bei der Kostenermittlung entsprechend berücksichtigt.

Mit der Anzahl der benötigten Packungen werden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten werden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Absatz 1, 1a, 3a) und nach § 130 Absatz 1 SGB V erhoben.

Bei der Kostenberechnung für Festbetragsarzneimittel wird standardmäßig, ausgehend vom Festbetrag, der Apothekenabschlag von 1,85 € und ein 10%iger Abschlag vom Herstellerabgabepreis nach § 130a Absatz 3b SGB V abgezogen, auch wenn ggf. für manche festbetragsgeregelte Arzneimittel dieser Herstellerrabatt entfallen kann.

Die Kostenermittlung der zur symptomorientierten Behandlung des RDS-O erstattungsfähigen Arzneimittel erfolgt analog zu dem für Linaclotid dargestellten Berechnungsverfahren.

#### Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen

Bezüglich der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden nur mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer langfristigen symptomorientierten Behandlung innerhalb des therapeutischen Gesamtkonzeptes hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer Almirall Hermal GmbH hat mit Schreiben vom 23. Juli 2012, eingegangen am 24. Juli 2012, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. September 2012 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 13. September 2012 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 8. April 2013 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß Kapitel 5, § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dokuments vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 2. Mai 2013 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Linaclotid war der 1. Mai 2013.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 2. Mai 2013 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Linaclotid beauftragt.

Im Rahmen der Dossierbewertung zum Wirkstoff Linaclotid wurde der pharmazeutische Unternehmer am 28. Juni 2013 durch das IQWiG zur Nachreichung fehlender notwendiger Informationen aufgefordert. Dieser Aufforderung kam der pharmazeutische Unternehmer am 2. Juli 2013 nach.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Juli 2013 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. August 2013 auf der Internetseite des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. August 2013.

Die mündliche Anhörung fand am 9. September 2013 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. Oktober 2013 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. Oktober 2013 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	21. August 2012	Beratung der Fragen aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	11. September 2012	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	28. Mai 2013	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	3. September 2013	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. September 2013	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. September 2013 1. Oktober 2013	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. Oktober 2013	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. Oktober 2013	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. Oktober 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken