



über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

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

Linaclotid

Vom 17. Oktober 2013

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	11
4. Verfahrensablauf	11
5. Beschluss	14
6. Anhang	19
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	19
B. Bewertungsverfahren	23
1. Bewertungsgrundlagen	23
2. Bewertungsentscheidung	23
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	23
2.2 Nutzenbewertung	23
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	23
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	24
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	24
2.2.4 Therapiekosten	24
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	25
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	25
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	30
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	31
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung	31
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	32
5.1 Stellungnahme der Almirall Hermal GmbH	32

5.2	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	144
5.3	Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e.V.	168
5.4	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin	175
5.5	Stellungnahme der Ironwood Pharmaceuticals.....	191
5.6	Stellungnahme der Medizinischen Klinik der LMU München (Prof. Dr. Martin Storr)	204
5.7	Stellungnahme der Patientenorganisation MAGDA (Frau Petra Ilgenstein)	213
5.8	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	219
D.	Anlagen.....	231
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	231
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	259

A. Tragende Gründe und Beschluss

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) 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 SGB 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 CSBM¹ (Kriterium der FDA²) sowie abdominelle Schmerzen und Beschwerden, Grad der Verbesserung der RDS-Symptome (Kriterien der EMA³) 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:

¹ Complete spontaneous bowel movement (vollständige spontane Stuhlgänge)

² U.S. Food and Drug Administration

³ European Medicines Agency

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 ISB⁴ versus Placebo plus ISB⁴ 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 Wirkstoffe⁵ handelte, oder in einer unveränderten Dosis⁶ im Studienverlauf beibehalten. Als Notfallmedikation⁷ 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-Kriterien⁸. Nach Angabe des pharmazeutischen Unternehmers wurde auch hier während der 26-wöchigen Behandlungsphase ein direkter Vergleich zwischen einer Kombination aus Linaclotid plus ISB⁴ versus Placebo plus ISB⁴ vorgenommen. Auch hier gab es hinsichtlich einer Vormedikation keine Einschränkungen. Wie bereits in der Studie MCP-103-202 durfte eine Vorbehandlung nur für laut Studienprotokoll erlaubte Arzneimittel⁹ 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, NSAR¹⁰ 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 Cholinomimetika¹¹, Gallensäurebinder, orale und parenterale Antibiotika¹², Barbiturate, orale oder parenterale Glukokortikoide¹³, alle Medikamente zum Zweck des Gewichtsverlusts sowie jede Medikation zur Behandlung von Durchfall. Auch hier stand lediglich für das Symptom Obsti-

⁴ Individuelle symptomorientierte Behandlung

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

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

⁷ Anwendung erlaubt, falls seit dem letzten Stuhlgang mindestens 72 Stunden zurücklagen.

⁸ Modifikation bzgl. der Obstipationsanforderungen

⁹ 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).

¹⁰ Nichtsteroidale Antirheumatika

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

¹² Orale Antibiotika bis zu 10 Tagen als Standardtherapie waren erlaubt.

¹³ Eine orale Gabe von Glukokortikoiden über 10 Tage oder eine Injektion waren erlaubt.

pation eine eingeschränkte Notfallmedikation, bestehend aus Bisacodyl¹⁴, 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-Kriterien⁸. 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 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 Lebensstilände-

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

rung, wovon auch die Ernährungsgewohnheiten umfasst sind. Aus den vorliegenden Unterlagen ist nicht zu ersehen, dass die Patienten im Lauf ihrer langjährigen Erkrankungs- historie, 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 pharmazeuti- schen Unternehmer vorgelegten Studien nicht untersucht worden. Dies gilt auch für Patien- ten mit eingeschränkter Leber- bzw. Nierenfunktion. Männliche Patienten sind mit einem An- teil 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 Jah- ren 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 Zusatz- nutzen von Linaclotid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ernährungsumstel- lung 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 2003¹⁵ eine für die deutsche Bevölkerung evaluierte Gesamtprä- valenz des Reizdarmsyndroms von ca. 7 %. Ausgehend von rund 58 673 000 in der gesetzli- chen Krankenversicherung versicherten Erwachsenen¹⁶ sind etwa 4 107 000 Versicherte von einem Reizdarmsyndrom betroffen. Differenziert nach dem Subtypen RDS-O finden sich in der Studie¹⁵ 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.

¹⁵ 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.

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

Da Linaclotid zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer Erkrankungsgrade zugelassen ist, muss darüber hinaus der von diesen Schweregraden umfasste Patientenanteil ermittelt werden. Gemäß Literaturangaben¹⁷ 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

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.

¹⁷ 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.

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 Dokuments 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

5. Beschluss

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Be- schlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstof- fen nach § 35a SGB V – Linaclotid

Vom 17. Oktober 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 17. Oktober 2013 beschlos-
sen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versor-
gung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009
(BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 8. Oktober 2013 (BAnz AT
29.10.2013 B1), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Linaclotid
wie folgt ergänzt:**

Linaclo tid

Beschluss vom: 17. Oktober 2013
In Kraft getreten am: 17. Oktober 2013
BAnz AT 12.11.2013 B5

Zugelassenes Anwendungsgebiet¹:

Constella[®] ist angezeigt zur symptomatischen Behandlung des mittelschweren bis schweren Reizdarmsyndroms mit Obstipation (RDS-O) bei Erwachsenen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Reizdarmsyndrom mit Obstipation (RDS-O)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie symptomorientierte Behandlung (Obstipation, Blähungen, Krämpfe, Schmerzen)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie einer symptomorientierten Behandlung (Obstipation, Blähungen, Krämpfe, Schmerzen):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Anzahl: ca. 394 000 - 838 000 Patienten

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: Linaclo tid) 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

¹ Zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens.

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.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Linaclotid	kontinuierlich, 1 x täglich 290 µg ²	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie symptomorientierte Behandlung (Obstipation, Blähungen, Krämpfe, Schmerzen)				
Mebeverin ³	kontinuierlich, 2 x täglich 200 mg	kontinuierlich	365	365

² Mikrogramm

³ Aus Wirtschaftlichkeitsgründen dient die retardierte Darreichungsform als Berechnungsgrundlage.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (µg ² bzw. mg)	Menge pro Packung (abgeteilte Form ⁴)	Jahresdurchschnittsverbrauch (abgeteilte Form ⁴)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Linaclotid	290	90	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie symptomorientierte Behandlung (Obstipation, Blähungen, Krämpfe, Schmerzen)			
Mebeverin ³	200	100	730

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis ⁵)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Linaclotid	295,45 €	257,60 € [1,85 € ⁶ ; 36,00 € ⁷]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie symptomorientierte Behandlung (Obstipation, Blähungen, Krämpfe, Schmerzen)		
Mebeverin ³	50,72 ⁸ €	45,73 € [1,85 € ⁶ ; 3,14 € ⁷]

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2013

⁴ Hartkapseln bzw. Filmtabletten

⁵ Größte Packung, anteilige Verbräuche werden als solche bezogen auf die größte Packung berechnet.

⁶ Rabatt nach § 130 SGB V.

⁷ Rabatt nach § 130a SGB V.

⁸ Festbetrag

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Linaclotid	1 044,71 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie symptomorientierte Behandlung (Obstipation, Blähungen, Krämpfe, Schmerzen)	
Mebeverin ³	333,83 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 17. Oktober 2013 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. Oktober 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Linaclotid**

Vom 17. Oktober 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 17. Oktober 2013 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 8. Oktober 2013 (BAnz AT 29.10.2013 B1), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Linaclotid wie folgt ergänzt:

Linaclotid

Zugelassenes Anwendungsgebiet¹:

Constella[®] ist angezeigt zur symptomatischen Behandlung des mittelschweren bis schweren Reizdarmsyndroms mit Obstipation (RDS-O) bei Erwachsenen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Reizdarmsyndrom mit Obstipation (RDS-O)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie symptomorientierte Behandlung (Obstipation, Blähungen, Krämpfe, Schmerzen)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie einer symptomorientierten Behandlung (Obstipation, Blähungen, Krämpfe, Schmerzen):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Anzahl: ca. 394 000 – 838 000 Patienten

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

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.

¹ Zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens.



4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Linaclotid	kontinuierlich, 1 x täglich 290 µg ²	kontinuierlich	365	365

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie symptomorientierte Behandlung (Obstipation, Blähungen, Krämpfe, Schmerzen)				
Mebeverin ³	kontinuierlich, 2 x täglich 200 mg	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (µg ² bzw. mg)	Menge pro Packung (abgeteilte Form ⁴)	Jahresdurchschnittsverbrauch (abgeteilte Form ⁴)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Linaclotid	290	90	365

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie symptomorientierte Behandlung (Obstipation, Blähungen, Krämpfe, Schmerzen)			
Mebeverin ³	200	100	730

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis ⁵)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Linaclotid	295,45 €	257,60 € [1,85 € ⁶ ; 36,00 € ⁷]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie symptomorientierte Behandlung (Obstipation, Blähungen, Krämpfe, Schmerzen)		
Mebeverin ³	50,72 ⁸ €	45,73 € [1,85 € ⁶ ; 3,14 € ⁷]

Stand Lauer-Taxe: 1. Oktober 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

² Mikrogramm

³ Aus Wirtschaftlichkeitsgründen dient die retardierte Darreichungsform als Berechnungsgrundlage.

⁴ Hartkapseln bzw. Filmtabletten

⁵ Größte Packung, anteilige Verbräuche werden als solche bezogen auf die größte Packung berechnet.

⁶ Rabatt nach § 130 SGB V.

⁷ Rabatt nach § 130a SGB V.

⁸ Festbetrag



Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Linaclotid	1 044,71 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie symptomorientierte Behandlung (Obstipation, Blähungen, Krämpfe, Schmerzen)	
Mebeverin ³	333,83 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 17. Oktober 2013 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. Oktober 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 2. Mai 2013 ein Dossier zum Wirkstoff Linaclotid eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. August 2013 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

Zugelassene Anwendungsgebiete von Linaclotid (Constella®) gemäß Fachinformation:

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

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses „Arzneimittel“ zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

a) Anwendungsgebiet : symptomatischen Behandlung des mittelschweren bis schweren Reizdarmsyndroms mit Obstipation (RDS-O) bei Erwachsenen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Linaclotid](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Linaclotid

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Linaclotid
- **Handelsname:** Constella®
- **Therapeutisches Gebiet:** Reizdarmsyndrom mit Obstipation
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Almirall Hermal GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.05.2013
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.08.2013
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.08.2013
- **Beschlussfassung:** Mitte Oktober 2013

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2013-05-01-D-065)

- [Modul 1 \(502.8 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-323/2013-04-30_Modul1A_Linaclotid.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-323/2013-04-30_Modul1A_Linaclotid.pdf)
- [Modul 2 \(516.8 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-324/2013-04-30_Modul2_Linaclotid.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-324/2013-04-30_Modul2_Linaclotid.pdf)
- [Modul 3 \(1.1 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-325/2013-04-30_Modul3A_Linaclotid.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-325/2013-04-30_Modul3A_Linaclotid.pdf)

<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/70/>

05.08.2013

- [Modul 4 \(6.3 MB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-326/2013-04-30_Modul4A_Linaclotid.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(134.0 kB,](#)

[PDF\)](#) (http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-70/Informationen%20zur%20zVT_Linaclotid_2013-05-01-D-065.pdf)

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung des moderaten bis schweren Reizdarmsyndroms mit Obstipation bei Erwachsenen:

„Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie symptomorientierte Behandlung (Obstipation, Blähungen, Krämpfe, Schmerzen)“.

Stand der Information: November 2012

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i. V. m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.08.2013 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(324.6 kB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-327/2013-07-30_A13-21_Linaclotid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.08.2013
- Mündliche Anhörung: 09.09.2013 oder 10.09.2013

Stellungnahme abgeben

<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/70/>

05.08.2013

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de
(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Linaclotid - 2013-05-01-D-065*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III Word \(155.0 kB, Word\)](#)
(<http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc>)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V 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, Stellung zu nehmen.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.08.2013** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de) (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Linaclotid - 2013-05-01-D-065* zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln. Andere Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs. 4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 09.09.2013 oder 10.09.2013 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Der genaue Termin wird den Stellungnahmeberechtigten über die Einladung bekanntgegeben. Bitte melden Sie sich bis zum 02.09.2013 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Oktober 2013). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung am 09.09.2013 um 11:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Linaclotid

Stand: 03.09.2013

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Almirall Hermal GmbH	22.08.2013
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	22.08.2013
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.	21.08.2013
Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin	22.08.2013
Ironwood Pharmaceuticals	22.08.2013
Medizinische Klinik der LMU München	16.08.2013
Patientenorganisation MAGDA	21.08.2013
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	22.08.2013

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Almirall Hermal GmbH	Fr. Dr. Sickold Fr. Dr. Essner Hr. Dr. Ecker Fr. Krug
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	Hr. Prof. Dr. Grandt Hr. Dr. Walter
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.	Hr. Dr. Wilken Hr. Anders
Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin	Hr. Prof. Dr. Layer Fr. Dr. Andresen
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Hr. Dr. Dintsios Hr. Dr. Rasch

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahme der Almirall Hermal GmbH

Datum	22. August 2013
Stellungnahme zu	Linaclotid (Constella®)
Stellungnahme von	Almirall Hermal GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Stellungnahme von Almirall Hermal GmbH in Bezug auf die Nutzenbewertung von Linaclotid (Constella®) umfasst folgende Kernpunkte:</p> <p>1. Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>Laut G-BA ist die Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie die symptomorientierte Behandlung (Obstipation, Blähungen, Krämpfe, Schmerzen) die zweckmäßige Vergleichstherapie für Linaclotid. Almirall Hermal GmbH hat diese Vergleichstherapie in dem vorgelegten Dossier verwendet.</p> <p>a. Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung</p> <p>Eine Ernährungsumstellung ist laut IQWiG in den für die Nutzenbewertung herangezogenen Studien nicht umgesetzt. Dabei bleiben die Leitlinien von Fachgesellschaften und Zulassungsbehörden zur Ernährungsumstellung sowie die vom G-BA festgelegte zeitliche Einordnung der Ernährungsumstellung als erste therapeutische Maßnahme unberücksichtigt.</p>	<p>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. (TG, S. 3)</p> <p>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:</p> <p>In allen drei vom pharmazeutischen Unternehmer eingeschlossenen Studien ist die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt. [...] (TG, S. 6)</p> <p>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 Bal-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Weiterhin zieht das IQWiG nicht das Indikationsgebiet von Linaclotid in Betracht. Bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem RDS-O wird ein RDS-O laut Leitlinien mittels Ausschlussdiagnose diagnostiziert. Zu diagnostischen Maßnahmen im Rahmen dieser Ausschlussdiagnostik zählen sowohl diverse diätische Maßnahmen als auch probatorische Ernährungsanpassungen und -umstellungen (Auslassen von unverträglichen Nahrungsmitteln).</p> <p>Neben diagnostischen Maßnahmen sind Ernährungsumstellungen und -anpassungen Teil der leitliniengerechten RDS-O-Therapie. Dazu gehören eine ärztliche Beratung zur gesunden Lebensweise sowie eine ärztliche Beratung zur Ernährungsumstellung im Rahmen des persönlichen Arzt-Patienten-Kontaktes.</p> <p>Daraus ist abzuleiten, dass Patienten mit einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von 13 Jahren (bzw. einer medianen Erkrankungsdauer von 9,3 Jahren) und der Diagnose eines mittelschweren bis schweren RDS-O eine ärztliche Beratung zur Ernährungsumstellung sowohl im Rahmen der Diagnostik als auch im Rahmen der Therapie erfahren haben. Es gibt keinen Grund zur Annahme, dass die Studienteilnehmer nicht entsprechend der Leitlinien behandelt wurden.</p> <p>Somit ist die Aussage, eine Ernährungsumstellung sei in den Studien nicht umgesetzt worden, nicht zutreffend und verkennt sowohl die Studienbedingungen als auch die Behandlungsrealität.</p> <p style="text-align: center;">b. Symptomorientierte Behandlung (Obstipation, Blähungen, Krämpfe, Schmerzen)</p> <p>Bezüglich der symptomorientierten Behandlung ist laut IQWiG unklar, ob diese erlaubt, ausreichend und flexibel war.</p>	<p>laststoffen, Spasmolytika sowie Kombinationen pflanzlicher Wirkstoffe unterschiedlicher Wirkqualität mit dem zugelassenen Anwendungsgebiet „Reizdarmsyndrom“ zur Verfügung. [...] 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. (TG, S. 5)</p> <p>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- historie, 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. (TG, S. 8)</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Den Patienten war erlaubt, RDS-Symptome medikamentös zu behandeln, wenn sie im Vorfeld stabil mit diesem Arzneimittel behandelt wurden. Für jedes Symptom stand mindestens ein Arzneimittel zur Verfügung. Für das Symptom Obstipation war während der Studien eine Notfallmedikation verfügbar. Somit ist „erlaubt“ und „ausreichend“ bei den Studienteilnehmern abgedeckt.</p> <p>Eine Flexibilität der Behandlung während der Studien ist nicht Teil der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie und würde zudem zu einer hohen Verzerrung (Bias) der Studienergebnisse führen.</p>	<p>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 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. (TG, S. 7f.)</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
<p>2. Studiendauer</p> <p>Das IQWiG bewertet die Studiendauer von 12 Wochen als zu kurz für die Bewertung des Zusatznutzens. Laut Fachinformation gibt es keine Vorgaben zur Dauer einer Therapie mit Constella®. Beim Reizdarmsyndrom handelt es sich um eine chronische Erkrankung. Constella® ist grundsätzlich für eine Dauertherapie indiziert. Es gibt jedoch auch Patienten, bei denen eine kürzere Therapiedauer indiziert sein kann, insbesondere bei einem fluktuierenden Krankheitsverlauf. Daher ist eine Studiendauer von 12 Wochen zur Beurteilung der Wirksamkeit mit einer anschließenden randomisierten Absetzphase über 4 Wochen zum Ausschluss eines eventuellen Rebound-Effektes patientenrelevant und aussagekräftig. Aus diesen Gründen ist die Einschätzung, Studien mit einer Dauer von 12 Wochen nicht zu berücksichtigen, nicht nachvollziehbar.</p> <p>3. Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Das IQWiG zieht nur erstattungsfähige Arzneimittel in Betracht und berücksichtigt nach dieser Einschränkung ausschließlich trizyklische Antidepressiva (Symptom Schmerzen) neben der Psychotherapie als nicht-medikamentöse Methode. Der G-BA hat hingegen Arzneimittel zur Behandlung der Symptome Krämpfe und Obstipation vorgeschlagen und nahm keine Einschränkung auf erstattungsfähige Arzneimittel vor. Eine symptomorientierte Behandlung der Obstipation, Blähungen, Krämpfe und Schmerzen ist weder mit dem Ansatz des IQWiG noch mit dem Ansatz des G-BA vollständig umsetzbar:</p> <table border="1" data-bbox="174 1342 1066 1380"> <tr> <td>Arzneimittel</td> <td>OTC</td> <td>Schmerz</td> <td>Obstipation</td> <td>Krämpfe</td> <td>Blähungen</td> </tr> </table>	Arzneimittel	OTC	Schmerz	Obstipation	Krämpfe	Blähungen	<p>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. (TG, S. 5)</p> <p>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. (TG, S. 8)</p> <p>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Absatz 3 Verfo: zu 1. Im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel</p> <p>Für die Behandlung des Reizdarmsyndroms grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pflanzliche Quellmittel: Indische Flohsamenschalen - Spasmolytika: Butylscopolaminiumbromid, Mebeverinhydrochlorid
Arzneimittel	OTC	Schmerz	Obstipation	Krämpfe	Blähungen		

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Mebeverin (G-BA)				X		<p>- Kombinationen pflanzlicher Wirkstoffe (z. B. Iberogast®) [...]</p> <p>Zur gezielten bedarfs- und symptomorientierten Behandlung von Beschwerden wie Obstipation, Blähungen, Krämpfe, Schmerzen kann eine Anwendung der unter 1. genannten Wirkstoffe erforderlich sein.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 Lebens-</p>
Flohsamen (G-BA)	X		X			
Butylscopolamin (G-BA)	X			X		
Kombination pflanzl. Wirkstoffe (G-BA)	X			X		
Imipramin (IQWiG)		X				
Amitriptylin (IQWiG)		X				
<p>Für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen sowohl Arzneimittel, die für RDS zugelassen sind, als auch Arzneimittel, die für eines der Symptome zugelassen oder in Leitlinien von Fachgesellschaften empfohlen sind, unabhängig von der Erstattungsfähigkeit berücksichtigt werden. Nur so ist eine alle Symptome-abdeckende individuelle Behandlung möglich.</p>						

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Linaclotid bildet das IQWiG eine Summe der Kosten von Linaclotid und der Antidepressiva und berücksichtigt dabei korrekt die additive Gabe zur symptomorientierten Behandlung. Die Kosten der Psychotherapie werden jedoch herausgestrichen. Dieses Vorgehen ist inkonsistent. Eine Berücksichtigung der Kosten der einen Therapie (Antidepressiva) und ein Herausstreichen der anderen (Psychotherapie) ist nicht zulässig. Die Kosten der Psychotherapie müssen neben der Kosten von Mebeverin, SSRI und</p>	<p>stiländerung 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. (TG, S. 4f.)</p> <p>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.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>OTC-Arzneimitteln angerechnet werden.</p>	<p>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. (TG, S. 4)</p> <p><u>Kosten der Arzneimittel</u></p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Angesichts der anticholinergen Wirkkomponente trizyklischer Antidepressiva, wie z. B. Amitriptylin und Imipramin, wird eine Anwendung dieser Wirkstoffgruppe beim Reizdarmsyndrom vom Obstipationstyp nicht empfohlen ¹⁸ . Daher besteht keine gesicherte medizinische Argumentationsgrundlage, welche die Kostendarstellung rechtfertigt. Somit finden diese Arzneimittel bei der Ermittlung der anfallenden Therapiekosten keine Berücksichtigung. (TG, S. 10)

¹⁸ Layer et al.: Irritable Bowel Syndrome: German Consensus Guidelines on Definition, Pathophysiology and Management. German Society of Digestive and Metabolic Diseases (DGVS) and German Society of Neurogastroenterology and Motility (DGNM), Gastroenterol. 2011 Feb;49(2):237-93. doi: 10.1055/s-0029-1245976. Epub 2011 Feb 1

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Stellungnahme zu „Linaclotid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V“</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Es ist davon auszugehen, dass eine ärztliche Beratung und ärztliche Beratung zur Ernährungsumstellung bei grundsätzlich allen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem RDS-O vor Einschluss in die Studien stattgefunden haben. 2. Die symptomorientierte Behandlung als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie von Linaclotid ist in den klinischen Studien umgesetzt. 3. Unterschiedliche Subgruppenanalysen in Bezug auf die symptomorientierte Behandlung zeigen einen vergleichbaren positiven Effekt von Linaclotid auf alle Symptome des RDS-O. 4. Laut Fachinformation ist das Anwendungsgebiet von Linaclotid nicht auf eine Dauertherapie beschränkt. Studien mit einer Dauer von 12 Wochen müssen für den Nachweis des Zusatznutzens herangezogen werden. 5. OTC-Kosten müssen gemäß der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt werden. Des Weiteren 	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ren ist das erstattungsfähige Arzneimittel Mebeverin, zugelassen für das Reizdarmsyndrom, sowie Arzneimittel, die laut Leitlinien zur Therapie des RDS empfohlen werden, aufzunehmen.</p> <ol style="list-style-type: none"> 6. Die Darstellung der Jahrestherapiekosten des IQWiG ist inkonsistent und fehlerhaft. 7. Die Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie (individuelle symptomorientierte Behandlung). 8. Frühestens 12 Monate nach Diagnosestellung ist die Verordnung einer Psychotherapie empfohlen. Demnach ist diese Methode keine first-line Therapie und kann daher nicht anteilig nur für neu diagnostizierte RDS-Fälle in Betracht gezogen werden. 9. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses lag bei allen Patienten eine RDS-O-Diagnose vor. 10. Mindestens 80 % der Studienteilnehmer verwendeten eine individuelle symptomorientierte Behandlung zur Therapie des RDS. 11. Gebrauch von NSAIDs und Antidepressiva in den klinischen Studien zur symptomorientierten Behandlung. 12. In Bezug auf die Berechnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind Modul 3 und 4 getrennt zu betrachten. 	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>13. Eine „flexible“ symptomorientierte Behandlung ist nicht Teil der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>14. Almirall Hermal hat eine Charakterisierung der Patienten in Modul 4 dargestellt.</p> <p>15. Die Symptome wie Schmerzen und Regulation der Darmfunktion sind patientenrelevante Endpunkte.</p> <p>16. Zur Berechnung der Patienten mit Zusatznutzen stellt die Responder-Rate die bestmögliche Evidenz dar.</p> <p>17. Prävalenz und Inzidenz.</p> <p>18. Die Darstellung der Behandlungsdauer für die einzelnen symptomorientierten Therapieoptionen sind entsprechend Modul 3 zu berücksichtigen.</p> <p>19. Es gibt keine „etablierte“ Therapie für RDS-Patienten. Weiterhin plädiert das IQWiG für die Übernahme eines Störfaktors in die Studien, um geeignete Studien für die frühe Nutzenbewertung zu erhalten. Dies ist nicht mit der Durchführung klinischer Studien zu RDS vereinbar und nicht Vorgabe der zweckmäßigen Vergleichstherapie laut G-BA.</p> <p>20. Die Präsentation der klinischen Studien zur Effektivität von Linaclotid im Dossier ist vollständig.</p>	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 13 S. 19	<p>Stellungnahme:</p> <p>1. Es ist davon auszugehen, dass eine ärztliche Beratung und ärztliche Beratung zur Ernährungsumstellung bei grundsätzlich allen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem RDS-O vor Einschluss in die Studien stattgefunden haben.</p> <p>Aussagen des IQWiG:</p> <p>„Als Einschlusskriterium war jeweils definiert, dass Patienten beim Studieneinschluss zustimmen mussten, auf jegliche wesentliche Änderungen im Lebensstil zu verzichten, die die Symptome des RDS-O beeinflussen könnten, z. B. auf eine Ernährungsumstellung. In diesen Studien war damit eine Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung nicht möglich.“ (S.13)</p> <p>„Für alle 3 Studien gilt darüber hinaus, dass aus den Studienunterlagen nicht hervorgeht, dass eine Ernährungsberatung und eine ggf. daraus resultierende Ernährungsumstellung, wenn schon nicht in der Studie, so doch zumindest kurz vor Studieneinschluss erfolgt waren. So war beispielsweise die erfolgte Ernährungsberatung kein Einschlusskriterium für die Studien. Der Prüfarzt musste auch nicht bestätigen, dass die Ernährungsumstellung nicht notwendig oder nicht möglich war.“ (S.13)</p> <p>„Keine der Studien war somit dazu geeignet, den Zusatznutzen von Linaclotid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-</p>	<p>Aus den vorliegenden Unterlagen ist nicht zu ersehen, dass die Patienten im Lauf ihrer langjährigen Erkrankungshistorie, also im Vorfeld der Studienteilnahme, eine Ernährungsberatung bzw. -umstellung erhalten haben. (TG, S. 8)</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>BA zu untersuchen.“ (S.19)</p> <p>Begründung:</p> <p>Im Nutzendossier von Linaclotid wurde bereits die vollzogene Ernährungsumstellung bei Patienten, welche in die klinischen Studien eingeschlossen wurden, dargestellt. Diese Argumentation wurde in der Nutzenbewertung des IQWiG unvollständig wiedergegeben und missverständlich interpretiert, so dass Almirall Hermal im Folgenden die Ernährungsumstellung gemäß ärztlicher Beratung, die einen Teil der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie darstellt, konkretisiert.</p> <p><u>Die Ernährungsumstellung während der Diagnose und Therapie des RDS</u></p> <p>Das Reizdarmsyndrom gehört zu den funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen. Es ist charakterisiert durch chronisch wiederkehrende abdominelle Schmerzen und Beschwerden, die mit einer veränderten Stuhlfrequenz, Stuhlkonsistenz und/oder Blähbeschwerden einhergehen [1].</p> <p>Das Krankheitsbild lässt sich zeitlich in drei Phasen einteilen: Die Beschwerdephase, die Diagnosephase und die Therapiephase.</p>	<p>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 Erkrankungshistorie, 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. (TG, S. 8)</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Beschwerdephase</u></p> <p>Ein Reizdarmsyndrom liegt vor, wenn folgende 3 Punkte erfüllt sind (Statement 1.1.1 S-3 Leitlinie) [Starker Konsens]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es bestehen chronische, d.h. länger als 3 Monate anhaltende Beschwerden (z. B. Bauchschmerzen, Blähungen), • der Patient sucht deswegen Hilfe, weil die Lebensqualität relevant beeinträchtigt wird. • Es liegen keine anderen Krankheitsbilder, welche die Symptome verursachen, vor. <p>Der Patient muss also mindestens 3 Monate an RDS-O-Beschwerden leiden und deswegen ärztliche Hilfe aufsuchen.</p> <p><u>Diagnosephase</u></p> <p>Gemäß der S-3 Leitlinie (Statement 3.1.5) soll die Basisdiagnostik eine sorgfältige und eingehende Anamneseerhebung enthalten. Hierbei sollten die Beschwerdeangaben möglichst exakt (z. B. durch Symptomtagebücher) quantifiziert werden [Evidenzgrad A, Empfehlungsstärke ↑↑, starker Konsens] [1]. Die typischen das RDS-charakterisierenden Symptome können auch bei anderen Erkrankungen auftreten wie z.B. Infektionen, Nahrungsmittelallergien, kolorektalem Karzinom, Ovarialtumoren und Motilitätsstörungen. Für eine sichere RDS-Diagnose ist daher wichtig, relevante andere Erkrankungen auszuschließen (Ausschlussdiagnostik) [2, 3]. Daher</p>	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erleben RDS-O-Patienten diverse Untersuchungen (Blutuntersuchungen, abdominelle Bildgebung, Endoskopien), bis eine RDS-Diagnose gestellt werden kann. Zu diesen diagnostischen Maßnahmen im Rahmen der Ausschlussdiagnostik zählen sowohl diverse diätische Maßnahmen als auch Ernährungsanpassungen und -umstellungen. Laut S3-Leitlinie ist bei Patienten, die anamnestiche Hinweise auf eine Nahrungsmittelunverträglichkeit zeigen, eine probatorische, gezielte Eliminationsdiät angezeigt (Statement 3.1.15, Empfehlungsstärke ↑). Unspezifische Unverträglichkeiten gegenüber bestimmten Nahrungsmitteln sind häufig bei RDS-Patienten. Werden diese Nahrungsmittel weggelassen, kann dies zu einer Verbesserung der Symptomatik führen [1]. Eine Beratung zur Ernährung findet somit im Rahmen der Ausschlussdiagnostik des RDS-O statt.</p> <p><u>Therapiephase</u></p> <p>Laut Statement 4-1-1 der S-3-Leitlinie sollen die behandelnden Ärzte den Patienten in der Therapie des Reizdarmsymptoms grundsätzlich ein plausibles individuelles Krankheitsmodell und ein kongruentes Behandlungskonzept vermitteln. Hierbei sollen auch individuelle Trigger Faktoren gezielt eruiert und im Krankheitsmodell und Behandlungskonzept berücksichtigt werden [Evidenzgrad D, Empfehlungsstärke ↑↑, starker Konsens] [1].</p> <p>Das beinhaltet auch das Weglassen von als Trigger erkannten Nahrungsmitteln, die unspezifische Beschwerden verursachen können.</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Damit erfolgt auch in der Phase des RDS-O-Behandlungsmanagements laufend ein persönlicher Arzt-Patienten-Kontakt mit ärztlicher Beratung zur Ernährungsumstellung.</p> <p>Auch in weiteren veröffentlichten Leitlinien zur Therapie werden allgemeine Hinweise für eine gesunde Lebensweise und individuelle Ernährungsumstellungen genannt [1, 4]. Die Empfehlungen der S3-Leitlinie berücksichtigen eine Reihe von Besonderheiten der Erkrankung im Hinblick auf ihre Manifestation (z. B. Symptomvielfalt und -wandel des klinischen Bildes) und Therapie (z. B. keine gesicherte kausale Therapie, keine etablierte symptomatische Standardtherapie), speziell im Rahmen des deutschen Gesundheitssystems (Verfügbarkeit zahlreicher effektiver Medikamente nur als „Off-label“-Therapie, mitunter sogar ohne Zulassung in Deutschland).</p> <p>Das folgende Schaubild verdeutlicht die einzelnen Phasen vom Auftreten der RDS-O-Beschwerden über die Diagnostik bis zur Phase der RDS-O-Therapie und darüber hinaus (Im Falle der im Dossier dargestellten Daten ist es der Einschluss in die klinische Studie):</p>	<p>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. (TG, S. 5)</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>		
<div style="text-align: center;"> <p>mind. 3 Mon. → Diagnose → Therapie → Studie</p> <p>RDS-O Beschwerden Ausschlussdiagnostik Die zwei Säulen des RDS-O Behandlungsmanagements Erkrankungsdauer Ø 13 Jahre bei Studieneinschluss</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> Lebensstil <ul style="list-style-type: none"> • ärztliche Beratung zur Ernährungsumstellung • ärztliche Beratung zur körperlichen Aktivität </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> Medikamentöse Therapie <ul style="list-style-type: none"> • Symptomorientierte Behandlung </td> </tr> </table> <p>X = ärztliche Beratung zur Ernährungsumstellung</p> </div> <p>(Abbildung, anlehnend an [5])</p> <p>Ein häufiger Arzt-Patienten-Kontakt bei der Erkrankung RDS wird auch unter Berücksichtigung der Morbiditätsstatistik der KV-Nordrhein deutlich. Hier ist das Reizdarmsyndrom unter den 100 häufigsten ICD-10-Schlüsseln der Internisten auf Platz 17 genannt [6]. Die Statistik zeigt den durchschnittlichen Anteil der Diagnosen von Patienten, die in den Praxen der jeweiligen Fachgruppe behandelt wurden. Diese Daten sind auf das gesamte Bundesgebiet übertragbar. Eine ärztliche Beratung zur Ernährungsumstellung ist somit ein Kernbestandteil der Diagnose und Therapie des RDS-O.</p>			Lebensstil <ul style="list-style-type: none"> • ärztliche Beratung zur Ernährungsumstellung • ärztliche Beratung zur körperlichen Aktivität 	Medikamentöse Therapie <ul style="list-style-type: none"> • Symptomorientierte Behandlung
Lebensstil <ul style="list-style-type: none"> • ärztliche Beratung zur Ernährungsumstellung • ärztliche Beratung zur körperlichen Aktivität 	Medikamentöse Therapie <ul style="list-style-type: none"> • Symptomorientierte Behandlung 			

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Die Ernährungsumstellung in Leitlinien zur Durchführung klinischer Studien</u></p> <p>Angaben zur Ernährungsumstellung finden sich auch in Leitlinien der Zulassungsbehörden zur Durchführung klinischer Studien in der Indikation RDS. Die für den Nachweis des Zusatznutzens zugrunde gelegten Studien wurden in den USA durchgeführt. Hier sind die Guidelines der American Gastroenterological Association (AGA) maßgebend für gastroenterologische Erkrankungen wie RDS und zu befolgen. Als erste Therapieoption zur Behandlung des RDS-O werden in den Empfehlungen der AGA eine Ernährungsumstellung genannt: <i>„<u>Start with a Good Diet</u> -For many people, eating a proper diet (...) may help lessen IBS symptoms. Before changing your diet, it is a good idea to keep a journal noting which foods seem to cause distress, and <u>discuss your findings with your doctor.</u> [7].</i> Man kann somit davon ausgehen, dass die Mehrzahl der Patienten nach den Regeln der ärztlichen Kunst – und es gibt keinen Grund an diesem Sachverhalt zu zweifeln – und damit leitlinienkonform behandelt wurden. Daraus ergibt sich zwingend: Die überwiegende Mehrheit der Patienten hat, bei einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von 13 Jahren, vor der Teilnahme an den Zulassungsstudien eine ärztliche Beratung zur Ernährungsumstellung erfahren.</p> <p>Die Ernährungsumstellung als <i>„first-line therapy“</i> geht auch aus der EMA Guideline zu der adäquaten Durchführung einer RDS-Studie hervor: <i>„Introduction (...) <u>Non-pharmacological options include an</u></i></p>	<p><u>Studie MCP-103-202</u></p> <p>[...] Aus den Studienunterlagen gehen keine Angaben zur Ernährungsberatung bzw. Ernährungsumstellung hervor. (TG, S. 6)</p> <p><u>Studie MCP-103-302</u></p> <p>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. (TG, S. 7)</p> <p><u>Studie LIN-MD-31</u></p> <p>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. (TG, S. 7)</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>effective physician-patient relationship, patient education and reassurance, dietary modification (...), biofeedback and psychotherapy. Pharmacological options are not usually recommended unless reassurance, dietary measures and life style education and modifications have proved ineffective</u>" [8].</p> <p>Eine ärztliche Beratung zur Ernährungsumstellung ist somit ein Kernbestandteil der Diagnose und Therapie des RDS-O, insbesondere bevor pharmakologische Interventionen gewählt werden, so dass kein Zweifel in der Umsetzung bei den Studienteilnehmern besteht.</p> <p><u>Zeitpunkt der Ernährungsumstellung</u></p> <p>Das IQWiG erwähnt das Einschlusskriterium, welches besagt, dass Patienten beim Studieneinschluss zustimmen mussten, auf jegliche wesentliche Änderungen im Lebensstil zu verzichten, welche die Symptome des RDS-O beeinflussen könnten, z. B. auf eine Ernährungsumstellung. Daraus schließt das IQWiG, dass in diesen Studien eine Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung nicht möglich war, was u.a. als Grund für die Ungeeignetheit der Studien zum Nachweis des Zusatznutzens von Linaclotid spräche.</p> <p>In der Phase-IIb Studie (MCP-103-202) war es den Patienten erlaubt, ihre Ernährung und ihren Lebensstil während der Studie an ihre auftretenden Symptome anzupassen. Nur in den Phase-III-Studien (MCP-103-302, Lin-MD-31) wurde eine neue Anpassung</p>	<p>Aus den vorliegenden Unterlagen ist nicht zu ersehen, dass die Patienten im Lauf ihrer langjährigen Erkrankungshistorie, also im Vorfeld der Studienteilnahme, eine Ernährungsberatung bzw. -umstellung erhalten haben. (TG, S. 8)</p> <p>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 Erkrankungshistorie, also im Vorfeld der Studienteil-</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht mehr zugelassen, um gleichbleibende Studienbedingungen sicher zu stellen. Das Einschlusskriterium diente dazu, eine Verzerrung auf die Studienergebnisse durch mögliche Kurzzeiteffekte auszuschließen. Dieses Vorgehen wird auch in der EMA-Guideline so gefordert [8]. Alle drei Studien haben gleichgerichtete Ergebnisse und weisen einen Zusatznutzen gegenüber der symptomorientierten Behandlung auf (siehe Modul 4 des Nutzendossiers von Linaclotid). Darüber hinaus bestätigen auch die Studienautoren/Prüfärzte des klinischen Studienprogramms von Linaclotid, dass davon auszugehen ist, dass jeder Studienteilnehmer im Vorfeld eine Ernährungsumstellung gemäß ärztlicher Beratung erfahren hat [9].</p> <p>Diese der pharmakologischen Behandlung vorgelagerte Ernährungsumstellung entspricht der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie von Linaclotid: „<u>Ernährungsbezogene Maßnahmen sollten bei der Behandlung des Reizdarmsyndroms an erster Stelle stehen</u>“ [10].</p> <p><u>Erstattung der Ernährungsumstellung bei RDS-O</u></p> <p>Im G-BA Beratungsgespräch wurde auch die Abrechnung der „Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung“ thematisiert. „Die Geschäftsstelle geht davon aus, dass die Ernährungsumstellung im Rahmen der Grundpauschale abgegolten ist.“ Diesem Tatbestand stimmt das IQWiG in der Nutzenbewertung im Rahmen der Kostendarstellung ausdrücklich zu. Die patientenindividuelle Bera-</p>	<p>nahme, eine Ernährungsberatung bzw. -umstellung erhalten haben. Damit verbleibt eine weitere Unschärfe der Datenlage im Hinblick auf die Bewertung des Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. (TG, S. 8)</p> <p>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. (TG, S. 10)</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>tung erfolgt also im Arzt-Patientenkontakt und folgt dabei entweder Ernährungsberatungen/-empfehlungen oder allgemeinen Hinweisen bezüglich einer gesunden Lebensführung (nicht rauchen, wenig Alkohol trinken, bewusst essen, ausreichend bewegen, genug schlafen, Stressabbau u.v.a.m.) [1]. Die „Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung“ bei der Diagnose des Reizdarmsyndroms unterscheidet sich somit von der Ernährungsberatung gemäß § 20 oder § 43 SGB V. In beiden letzteren Fällen erfolgt eine Kostenerstattung oder Bezuschussung auf Antrag bei der Krankenkasse.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Alle Studien waren dazu geeignet, den Zusatznutzen von Linaclotid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu untersuchen.</p>	<p>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:</p> <p>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. (TG, S. 6)</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.16	<p>Stellungnahme:</p> <p>2. Die symptomorientierte Behandlung als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie von Linaclotid ist in den klinischen Studien umgesetzt.</p> <p>Aussage des IQWiG:</p> <p>„So mussten Patienten ihre jeweilige Behandlung ggf. abbrechen, falls diese verboten war (siehe Tabelle 4 in der Spalte „Begleitmedikation“ unter „verboten“) bzw. in einer konstanten Dosis fortführen (siehe Tabelle 4 in der Spalte „Begleitmedikation“ unter „unveränderte Weitergabe“). Als verboten galten insbesondere folgende für die Behandlung der RDS-O Symptome infrage kommenden Arzneimittelgruppen: rezeptfreie oder rezeptpflichtigen Laxanzien / Einläufe sowie pflanzliche oder natürliche Wirkstoffe gegen Verstopfung und (für die Studien MCP-103-302 und LIN-MD-31) andere Symptome von RDS-O; jede spezifische Therapie für RDS-O oder Anticholinergika, zu denen z. B. das Spasmolytikum Butylscopolamin gezählt werden kann. Die unveränderte Weitergabe war z. B. für Ballaststoffe und Quellmittel gestattet. Ihre Dosisänderung oder der Neueinsatz, falls erforderlich, war im Studienverlauf nicht möglich.“</p> <p>Begründung:</p> <p>Es besteht keine einheitliche Therapieempfehlung für RDS-O, da jeder Patient eine individuelle, symptomorientierte Behandlung</p>	<p>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. (TG, S. 7)</p> <p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenz-</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(ISB) benötigt.</p> <p>Der G-BA wählte bei der Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine rein deskriptive Formulierung, da eine Festlegung bei diesem individuell verlaufenden und schwer zu therapierenden Krankheitsbild schwer abzuleiten ist.</p> <p>Gemäß S3 Leitlinie sind allgemeine symptomunabhängige Verfahren (Ernährungsumstellung, Psychotherapie) und die gezielte symptomorientierte Therapie zur Behandlung des RDS-O verfügbar [1]. Insgesamt hat die Behandlung einen probatorischen, stark individuellen Charakter, so dass Arzneimittel zur Behandlung des RDS nur bei einzelnen Patienten eine zufriedenstellende Wirksamkeit zeigen. Es sei noch erwähnt, dass es auch nicht ausreicht, zur Therapie mehrerer Kernsymptome des RDS-O lediglich ein Medikament anzuwenden, da keines der verfügbaren Substanzen eine Wirksamkeit auf alle Symptome der Erkrankung hat.</p>	<p>recherche 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. (TG, S. 7)</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei den in die Studien eingeschlossenen Patienten wurden im Vorfeld individuelle Anpassungen durchgeführt, da diese zum Medikamentengebrauch gehören. Bei diesen seit langen Jahren (durchschnittlich 13 Jahre) erkrankten Patienten liegt nahe, dass zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studien schon eine bestmögliche individuelle und damit stabile Therapieoption erreicht wurde. Diese Patienten hatten in den klinischen Studien die Möglichkeit, ihre individuelle Therapie stabil fortzuführen.</p> <p>Folgende Arzneimittel konnten weiterhin angewendet werden, falls sie 30 Tage vor Screening in stabiler Dosis gegeben wurden und während der Studie diese Dosis beibehalten wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antidepressiva (trizyklische Antidepressiva, SSRI und andere Antidepressiva - im Versorgungsalltag angewendet und nach S3-Leitlinie sowie IQWiG Gesundheitsinformation empfohlen für das Symptom Schmerz [1, 4]) • Ballaststoffe und Quellmittel (im Versorgungsalltag ange- 	<p><u>Studie MCP-103-202</u></p> <p>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 Wirkstoffe¹⁹ handelte, oder in einer unveränderten Dosis²⁰ im Studienverlauf beibehalten. Als Notfallmedikation²¹ zur Behandlung des Symptoms Obstipation ausdrücklich erlaubt waren Bisacodyl und/oder Fleet-Einläufe.</p> <p><u>Studie MCP-103-302</u></p> <p>Auch hier gab es hinsichtlich einer Vormedikation keine Einschränkungen. Wie bereits in der Studie MCP-103-202 durfte eine Vorbehandlung nur für laut Studienprotokoll erlaubte Arzneimittel²² unter unveränderter Weitergabe fortgeführt werden. Als Begleitmedikation während der Behandlungspha-</p>

¹⁹ Das Anwendungsverbot in der Studie MCP-103-202 ist identisch mit den Einschränkungen in der Studie MCP-103-302.

²⁰ Ballaststoffe und Quellmittel sowie Antidepressiva; nur erlaubt, falls sie 30 Tage vor der ersten Dosis der Studienmedikation in stabiler Dosierung gegeben wurden.

²¹ Anwendung erlaubt, falls seit dem letzten Stuhlgang mindestens 72 Stunden zurücklagen.

²² 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 Kalziumkanal-blocker waren uneingeschränkt erlaubt).

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wendet und nach S3-Leitlinie sowie IQWiG Gesundheitsinformation empfohlen für das Symptom Obstipation [1, 4])</p> <ul style="list-style-type: none"> • Probiotika (im Versorgungsalltag angewendet und nach S3-Leitlinie sowie IQWiG Gesundheitsinformation empfohlen für das Symptom Blähungen [1, 4]) <p>Das IQWiG beanstandet, dass alle rezeptpflichtigen sowie rezeptfreien Laxantien vor Studienbeginn abgesetzt werden mussten. Für das Symptom Obstipation, für dessen Behandlung Laxantien eingesetzt werden, war während aller Studien (MCP-103-202, MCP-103-302, Lin-MD-31) Bisacodyl als Tablette oder Zäpfchen verfügbar, sofern seit dem letzten Stuhlgang 72 Stunden zurücklagen oder die Symptome unerträglich erschienen [11-13]. Damit wurde den eingeschlossenen Patienten das effektive Laxanz Bisacodyl als einheitliches Medikament zur Behandlung der Obstipation zur Verfügung gestellt, um hier einen Bias zu vermeiden. Die Festlegung einer spezifischen Notfallmedikation wird auch in der EMA-Guideline als erforderlich beschrieben [8].</p>	<p>se 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, NSAR²³ gegen abdominale 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 Cholinomimetika²⁴, Gallensäurebinder, orale und parenterale Antibiotika²⁵, Barbiturate, orale oder parenterale Glukokortikoide²⁶, 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 Bisacodyl²⁷, zur Verfügung. Für die weiteren krankheitsbezogenen Symptome des RDS-O (Schmerz, Blähungen, Krämpfe) war keine (Not-</p>

²³ Nichtsteroidale Antirheumatika

²⁴ Inhalatives Ipratropium, Tiotropium sowie intraokuläre Cholinomimetika (z. B. Pilocarpin) waren erlaubt.

²⁵ Orale Antibiotika bis zu 10 Tagen als Standardtherapie waren erlaubt.

²⁶ Eine orale Gabe von Glukokortikoiden über 10 Tage oder eine Injektion waren erlaubt.

²⁷ Anwendung erlaubt, falls seit dem letzten Stuhlgang mindestens 72 Stunden zurücklagen oder die Symptome unerträglich waren.

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusammenfassend hatte jeder Patient die Möglichkeit entsprechend der zVT des G-BA, die Symptomatik des RDS-O (Schmerzen, Krämpfe, Blähungen, Obstipation) individuell zu behandeln.</p>	<p>fall-) Arzneimitteltherapie vorgesehen.</p> <p><u>Studie LIN-MD-31</u></p> <p>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. (TG, S. 6f.)</p> <p>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 situationsgerechte Adaptation sind allerdings in Anbetracht des Krankheitsschweregrades der</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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. (TG, S. 7f.)
S. 16 S. 17	Stellungnahme: 3. Unterschiedliche Subgruppenanalysen in Bezug auf die symptomorientierte Behandlung zeigen einen vergleichbaren positiven Effekt von Linaclotid auf alle Symptome des RDS-O. Aussage des IQWiG:	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

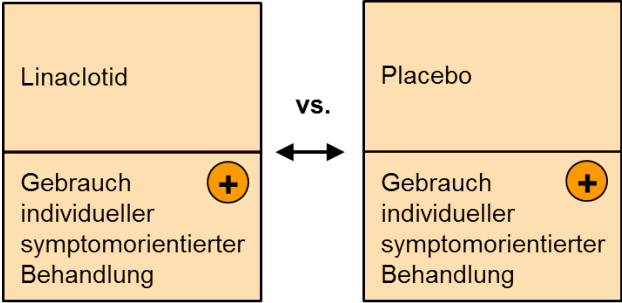
Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„Des Weiteren sind die Angaben des pU im Dossier (Modul 4, Tabellen 4-12 und 4-13) zusammen mit den von ihm vorgelegten zugrunde liegenden Analysen nicht nachvollziehbar, weisen mehrere Mängel auf und sind nicht zu verwerten (...) Diese nur beispielhaft genannten Mängel führen zu der Vermutung, dass die Angaben aus Tabelle 4-13 eher eine Überschätzung des Anteils von Patienten, die mindestens ein Arzneimittel der individuellen symptomorientierten Behandlung einsetzen, darstellen.“</p> <p>Begründung:</p> <p>Jeder Patient hatte den Zugang zu einer individuellen symptomorientierten Behandlung (ISB). Die klinischen Studien zu Linaclotid zeigten eine hohe Wirksamkeit von ISB plus Linaclotid im Vergleich zu ISB plus Placebo. Dies wird im EPAR der EMA bestätigt: <i>strong consistency of results and of statistical significance has been shown across two trials, and across a huge variety of endpoints, including improvement of Quality of Life</i>“ (S.110) [14]. Die Ergebnisse sind in Modul 4 des Nutzendossiers von Linaclotid entsprechend folgender Studienpopulation dargestellt:</p>	<p>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. (TG, S. 6)</p> <p>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 der Zielpopulation und der typischen</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<div data-bbox="405 544 1028 847" data-label="Diagram"> </div> <p>Den tatsächlichen Gebrauch der symptomorientierten Behandlung berichten über 80 % der Studienpopulation (siehe Tabelle 4-13 von Modul 4).</p> <p>Almirall hat zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt, die nur Patienten einschließt, die den tatsächlichen Gebrauch einer individuellen symptomorientierten Behandlung berichten. Patienten, die keine Medikation neben Linaclotid zur Therapie der RDS-Symptome im Rahmen der Studie erhielten, wurden nicht berücksichtigt. Folgende Abbildung verdeutlicht die gewählte Subgruppe:</p>	<p>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. (TG, S. 7f.)</p> <p>Diese post hoc gebildeten Subgruppen verletzen die Randomisierung der Patienten. Die Ergebnisse aus den vorgelegten Subgruppenanalysen sind daher im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nicht verwertbar.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)			
<div style="text-align: center;">  </div> <p>Es wurde eine entsprechende Subgruppenanalyse exemplarisch für die Langzeitstudie MCP-103-302 berechnet. Diese Subgruppenanalyse beruht auf 325 von 401 Patienten (81,04 %) der Linaclotid-Gruppe sowie auf 363 von 403 Patienten der Placebo-Gruppe (90,07 %). Für die genaue Operationalisierung der Endpunkte wird auf Modul 4 von Linaclotid verwiesen. In folgenden Tabellen sind die Ergebnisse dieser Analyse dargestellt.</p>					
Responder-Analysen MCP-103-302	Linaclotid + ISB 290 µg (N= 401) N1= 325	Placebo + ISB (N= 403) N1= 363	Differenz	OR [95% KI]	p-Wert
12/26 Wochen Abdominelle Schmerzen/Abdominelle Beschwerden					
Responder n(%)	177 (54,46)	126 (34,71)	19,75	2,23 [1,64; 3,03]	< 0,0001
No-Responder n(%)	148 (45,54)	237 (65,29)			

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	12/26 Wochen Grad der Verbesserung der RDS-Symptome					
	Responder n (%)	120 (36,92)	56 (15,43)	21,49	3,18 [2,21; 4,57]	< 0,0001
	No-Responder n(%)	205 (63,08)	307 (84,57)			
	26 Wochen APC 3+1 (Abdominelle Schmerzen und CSBM) – 50 %					
	Responder n (%)	67 (20,62)	23 (6,34)	14,28	3,79 [2,3; 6,25]	< 0,0001
	No-Responder n(%)	258 (79,38)	340 (93,66)			
	26 Wochen APC 3+1 (Abdominelle Schmerzen und CSBM) – 75 %					
	Responder n (%)	39 (12,0)	8 (2,2)	9,8	5,97 [2,75; 13,9]	< 0,0001
	No-Responder n(%)	286 (88,0)	355 (97,8)			
	26 Wochen CSBM 3+1 – 50 %					
	Responder n (%)	81 (24,92)	29 (7,99)	16,93	3,744 [2,38; 5,89]	< 0,0001
	No-Responder n(%)	244 (75,08)	334 (92,01)			
	26 Wochen CSBM 3+1 – 75 %					
	Responder n(%)	52 (16,0)	12 (3,31)	12,69	5,39 [2,84; 10,25]	< 0,0001
	No-Responder n (%)	273 (84,0)	351 (96,69)			
	26 Wochen Abdominelle Schmerzen (50 %)					
	Responder n (%)	163 (50,15)	110 (30,3)	19,85	2,29 [1,68; 3,12]	< 0,0001
	No-Responder n(%)	162 (49,85)	253 (69,7)			
	26 Wochen Abdominelle Schmerzen (75 %)					
	Responder n (%)	122 (37,54)	62 (17,08)	20,46	2,89	< 0,0001

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	No-Responder n (%)	203 (62,46)	301 (82,92)		[2,03; 4,12]	
	Odds Ratio (OR), 95% KI und p-Wert wurden durch die Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Methode berechnet. ISB: individuelle symptomorientierte Behandlung; KI: Konfidenzintervall; N: ITT-Population; N1: Patienten mit mindestens einer ISB (Bedarfsmedikation Bisacodyl und/oder A06AC, A06AD, A06AB, QA07F, N06A, A03AX, A03, A02A, M01A, N02BE); CSBM: complete spontaneous bowel movement					
	Änderung vs. Baseline MCP-103-302	Placebo + ISB (N= 403) N1= 363	Linaclotid + ISB 290 µg (N= 401) N1= 325	LSM- Differenz [95 % KI]	p-Wert	
	CSBM-Frequenz (CSBM/Woche)					
	Baseline MW (SD)	0,2 (0,42)	0,17 (0,40)	1,52 [1,18; 1,85]	< 0,0001	
	26 Wo MW (SD)	0,84 (1,38)	2,34 (3,0)			
	LSM-Änderung vs. BL (SE)	0,61 (0,13)	2,13 (0,14)			
	Blähungen (11-Punkte-NRS-Skala)					
	Baseline MW (SD)	6,48 (1,82)	6,67 (1,87)	-0,91 [-1,18; -0,64]	< 0,0001	
	26 Wo MW (SD)	5,30 (2,17)	4,52 (2,26)			
	LSM-Änderung vs. BL (SE)	-1,17 (0,11)	-2,07 (0,11)			
	Stuhlkonsistenz (Bristol Stuhlformenskala)					
	n	295	268	1,19	< 0,0001	
	Baseline MW (SD)	2,3 (0,97)	2,40 (1,11)	[1,02; 1,36]		

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	26 Wo MW (SD)	3,02 (0,91)	4,24 (1,26)			
	LSM-Änderung vs. BL (SE)	0,62 (0,07)	1,81 (0,07)			
	Mit Anstrengung verbundenes Pressen beim Stuhlgang (5-Punkte-Skala)					
	n	295	268			
	Baseline MW (SD)	3,56 (0,78)	3,60 (0,82)	-0,57 [-0,69; -0,45]	< 0,0001	
	26 Wo MW (SD)	2,85 (0,78)	2,30 (0,83)			
	LSM-Änderung vs. BL (SE)	-0,67 (0,05)	-1,24 (0,05)			
	Abdominelle Schmerzen (11-Punkte-NRS-Skala)					
	Baseline MW (SD)	5,52 (1,74)	5,60 (1,74)	-0,80 [-1,07; -0,53]	< 0,0001	
	26 Wo MW (SD)	4,23 (2,08)	3,48 (2,13)			
	LSM-Änderung vs. BL (SE)	-1,21 (0,10)	-2,01 (0,11)			
	Abdominelle Beschwerden ((11-Punkte-NRS-Skala)					
	Baseline MW (SD)	5,98 (1,71)	6,10 (1,72)	-0,86 [-1,12; -0,60]	< 0,0001	
	26 Wo MW (SD)	4,71 (2,03)	3,92 (2,11)			
	LSM-Änderung vs. BL (SE)	-1,23 (0,10)	-2,09 (0,11)			
	% der Tage ohne abdominelle Schmerzen (Wert der NRS-Skala = 0)					
	Baseline MW (SD)	2,20 (6,57)	1,88 (6,14)	0,232 [0,099; 0,365]	< 0,0001	
	26 Wo MW (SD)	8,31 (19,74)	13,79 (26,37)			
	LSM-Änderung vs. BL (SE) ¹	-0,110 (0,05)	0,123 (0,05)			
	EQ5D Utility Index					

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	n	275	248	0,034 [0,011; 0,056]	0,0032
	Baseline MW (SD)	0,77 (0,15)	0,75 (0,17)		
	26 Wo MW (SD)	0,83 (0,15)	0,86 (0,13)		
	LSM-Änderung vs. BL (SE)	0,06 (0,01)	0,10 (0,01)		
	EQ5D VAS				
	n	275	247	3,14 [0,97; 5,31]	0,0047
	Baseline MW (SD)	72,11 (18,05)	71,86 (19,56)		
	26 Wo MW (SD)	79,80 (16,42)	82,86 (14,79)		
	LSM-Änderung vs. BL (SE)	7,54 (0,82)	10,68 (0,87)		
	IBS-QoL Gesamtwert				
	n	276	249	7,41 [4,76; 10,06]	< 0,0001
	Baseline MW (SD)	63,24 (20,29)	60,69 (20,12)		
	26 Wo MW (SD)	74,53 (20,50)	80,46 (18,74)		
	LSM-Änderung vs. BL (SE)	11,41 (1,0)	18,82 (1,07)		
	<p>¹ Da nicht davon auszugehen ist, dass dieser Parameter normalverteilt ist, wurden die Werte in eine Rangordnung überführt. Dazu wurden sowohl die Baseline-Werte, als auch die Änderung bezüglich der Baseline sortiert und die Werte durch ihre entsprechenden Rangwerte ersetzt.</p> <p>LSM, LSM-Differenz + KI und p-Wert wurden mittels ANCOVA Modell mit Behandlungsgruppen und geographischer Region als Faktoren und Baseline-Wert als Kovariable berechnet.</p> <p>ISB: individuelle symptomorientierte Behandlung; CSBM: complete spontaneous bowel movement; LSM: Mittelwert der Methode der kleinsten Quadrate (Least Squares Mean); KI: Konfidenzintervall; N: ITT-Population; N1: Patienten mit mindestens einer ISB (Bedarfsmedikation Bisacodyl und/oder A06AC, A06AD, A06AB, QA07F, N06A, A03AX, A03, A02A, M01A, N02BE)</p>				

Diese post hoc gebildeten Subgruppen verletzen die Randomisierung der Patienten. Die Ergebnisse aus den vorgelegten Subgruppenanalysen sind daher im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nicht verwertbar.

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Subgruppenanalysen zeigen eine signifikante Überlegenheit von Linaclotid im Vergleich zu Placebo bei Patienten, die individuell symptomorientiert behandelt wurden [15]. Im Vergleich zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation (siehe Modul 4 von Linaclotid) ergeben sich keine wesentlichen Unterschiede.</p> <p>Somit führen die Patienten, die keine symptomorientierte Behandlung verwenden, zu keiner Verzerrung der Studienergebnisse.</p> <p>Almirall Hermal hat zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt, die „Linaclotid-behandelte Patienten ohne jegliche symptomorientierte Behandlung“ (168 von 805 Patienten für die gepoolte Studienpopulation der Phase-III-Studien (ISE)) mit „Placebo-behandelten Patienten mit einer individuellen symptomorientierten Behandlung“ (702 von 797 Patienten für die gepoolte Studienpopulation der Phase-III-Studien (ISE)) vergleicht. Folgende Abbildung verdeutlicht diese Subgruppe:</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<div data-bbox="405 544 1025 847" data-label="Diagram"> </div> <p data-bbox="277 868 1160 967">Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalyse zeigen eine signifikante Überlegenheit von Linaclotid für die gepoolte Studienpopulation (MCP-103-302 und Lin-MD-31 [16]).</p> <p data-bbox="277 986 1160 1118">Somit konnte sowohl bei der gesamten Studienpopulation als auch bei den beschriebenen Subgruppen eine signifikante Überlegenheit einer Therapie mit „Linaclotid mit oder ohne ISB“ im Vergleich zu „Placebo mit ISB“ nachgewiesen werden.</p> <p data-bbox="277 1137 633 1169">Vorgeschlagene Änderung:</p> <p data-bbox="277 1189 1160 1353">Eine symptomorientierte Behandlung der Patienten hat in den Studien stattgefunden. Die Ergebnisse bezüglich patientenrelevanter Endpunkte Morbidität (Symptomatik des RDS-O) sowie Lebensqualität sind für den Nachweis des Zusatznutzens zu berücksichtigen (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3).</p>	<p data-bbox="1182 759 2069 1374">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 situationsgerechte Adaptation sind allerdings in Anbetracht des Krankheitsschweregrades der Zielpopulation und der typischen fluktuierenden Verläufe zwingend erforderlich. Damit ist in den Studien eine suffizien-</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		te, 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. (TG, S. 7f.)
S.18	<p>Stellungnahme:</p> <p>4. Laut Fachinformation ist das Anwendungsgebiet von Linaclotid nicht auf eine Dauertherapie beschränkt. Studien mit einer Dauer von 12 Wochen müssen für den Nachweis des Zusatznutzens herangezogen werden.</p> <p>Aussage des IQWiG: „So geht aus dem EPAR der EMA eindeutig hervor, dass Linaclotid für eine langfristige kontinuierliche Behandlung vorgesehen ist. Die</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>EMA sieht nur eine Studie (MCP-103-302) als pivotale Zulassungsstudie an. Die Begründung des pU für eine Mindestdauer von 12 Wochen ist damit nicht tragfähig.“</p> <p>„Insbesondere wegen des fluktuierenden Verlaufs der Erkrankung wird übereinstimmend mit der EMA für die vorliegende Fragestellung eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten (24 Wochen) für notwendig gehalten, um eine hinreichend lange Behandlung- und Beobachtungsdauer in den Studien zu gewährleisten.“</p> <p>Begründung:</p> <p>Vorab möchte Almirall Hermal festhalten, dass die Studie MCP-103-302 die Vorgaben des IQWiG zur Studiendauer uneingeschränkt erfüllt. Somit ist dies eine der Zulassungsstudien aus dem Dossier, die für den Nachweis eines Zusatznutzens geeignet ist.</p> <p>Almirall Hermal hat im Rahmen der frühen Nutzenbewertung die gesamte Evidenz zum Nachweis der Effektivität von Linaclotid dargestellt. Hierzu gehört auch die Berücksichtigung der Phase-II-Studie MCP-103-202. Des Weiteren ist die Darstellung der pivotalen Phase-III-Studie Lin-MD-31 als Zulassungsstudie erforderlich und für den Nachweis des Zusatznutzens nach § 9 Abs. 6 VerfO sowie § 5 Abs. 5 VerfO zu berücksichtigen, da alle in der VerfO genannten Kriterien erfüllt sind. Die Nicht-Berücksichtigung der Daten dieser Studien von 12 Wochen Dauer ist bei einem symptomatischen Krankheitsbild mit fluktuierendem Verlauf (und damit einher-</p>	<p>ärztlichen Behandlungspraxis in Betracht kommen kann, wurden im Dossier zu Linaclotid vom pharmazeutischen Unternehmer keine Angaben gemacht. (TG, S. 8)</p> <p>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 Langzeitstudie 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. (TG, S. 8)</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gehender Medikamenten-freier Intervalle) nicht nachvollziehbar. Darüber hinaus ist die Dauer einer Therapie mit Linaclotid weder durch die Zulassung noch durch die Behandlungsrealität auf eine Dauertherapie beschränkt.</p> <p>Das IQWiG zitiert in der Nutzenbewertung von Linaclotid den EPAR der EMA; hieraus gehe eindeutig hervor, dass Linaclotid für eine langfristige kontinuierliche Behandlung vorgesehen sei. Die EMA sehe nur eine Studie (MCP-103-302) als pivotale Zulassungsstudie an. Die Begründung des pU für eine Mindestdauer von 12 Wochen sei damit nicht tragfähig (S. 18).</p> <p>In der Tat bezeichnet die EMA die Studie MCP-103-302 als einzige „pivotale“ Studie: „According to the EU guidelines requesting the documentation of 6 months treatment duration, study MCP-103-302 is the sole “pivotal” study for this application.“ Im gesamten EPAR werden allerdings die Ergebnisse beider pivotalen Phase-III-Studien MCP-103-302 und LIN-MD-31 dargestellt („The two pivotal studies were randomized (...)“, S.24 des EPAR) und die Studie Lin-MD-31 für den Ausschluss von Absetzeffekten herangezogen („No rebound effect was seen in study LIN-MD-31 (...) the Agency accepted that these three-month withdrawal data could be extrapolated to later time points because the medicine showed sustained efficacy (...)“, S.2 des EPAR). Weiterhin bestätigt die EMA die gute klinische Wirksamkeit aufgrund der überzeugenden Konsistenz der Daten: „Strong consistency of results and of statistical significance has</p>	<p>Siehe vorheriger Absatz.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>been shown across two trials, and across a huge variety of end-points, including improvement of Quality of Life“</i>, S.110 des EPAR) [14]). Die Interpretation, dass die EMA nur die Studie MCP-103-302 anerkennt, ist nicht zutreffend.</p> <p>Laut Fachinformation ist die Anwendung von Constella® nicht auf eine „Dauertherapie“ beschränkt: „Constella® wird zur symptomatischen Behandlung des mittelschweren bis schweren Reizdarmsyndroms mit Obstipation (RDS-O) bei Erwachsenen angewendet“ [17]. Somit kann Constella® auch für eine kürzere, nicht kontinuierliche Therapie angewendet werden. Hier ist laut EMA eine Studiendauer von 4 Wochen ausreichend [8]. Im Dossier wurde darauf hingewiesen, dass es sich bei Constella® um das erste Medikament handelt, welches für eine Dauertherapie des RDS-O zugelassen ist. Eine kürzere, nicht kontinuierliche Therapie wird dabei nicht ausgeschlossen.</p> <p>Generell ist die Erkrankung des RDS durch Fluktuationen gekennzeichnet [18]. Mittelschwere RDS-O Patienten fühlen sich häufig (15-50 Tage), schwere RDS-O Patienten regelmäßig/konstant (> 50 Tage) in ihren täglichen Aktivitäten eingeschränkt (Modul 3, Tabelle 3-3; [19]). Nach Phasen schwerwiegender Symptome folgen Phasen der Symptommfreiheit. Daher ist im Versorgungsalltag zu erwarten, dass sowohl Langzeitanwendungen als auch Anwendungen mit kürzerer Dauer in Frage kommen, d.h. dass aufgrund einer Verbesserung der Symptomatik die Therapie mit Linaclotid ausgesetzt</p>	<p>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. (TG, S. 5)</p> <p>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. (TG, S. 8)</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wird. Diesbezüglich äußert sich die EMA wie folgt: „<i>even if long-term treatment is the rule, patients might request a treatment free interval (“drug holiday”), at times when a long-term beneficial effect has been achieved</i>“ (S. 106/107) [14].</p> <p>In der Fachinformation wird darauf hingewiesen, dass über die gesamte Zeit der Therapie Ärzte die Notwendigkeit einer fortgesetzten Behandlung regelmäßig überprüfen sollten. Außerdem wird empfohlen, dass der Patient erneut untersucht werden solle und der Nutzen sowie die Risiken einer fortgesetzten Behandlung erneut geprüft werden solle, falls sich nach 4 Wochen keine Verbesserung der Symptome zeige [17].</p> <p>Diese Angaben lassen zwei Schlussfolgerungen zu: Zum einen zeigt eine Therapie mit Linaclotid bereits nach vier Wochen einen nachweisbaren Effekt, zum anderen sollte die Notwendigkeit einer</p>	<p>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.</p> <p>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. (TG, S. 10)</p> <p>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 Eu-</p>

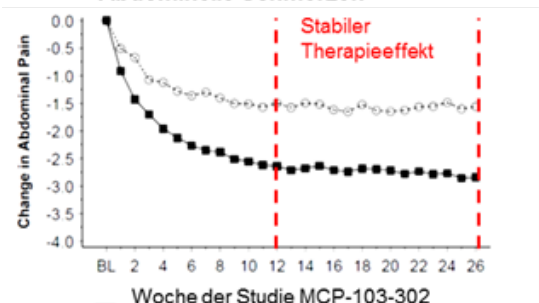
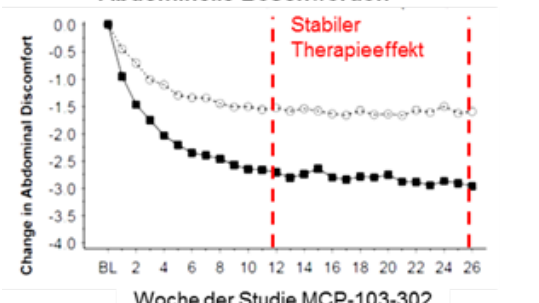
Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>fortgesetzten Behandlung regelmäßig vom Arzt überprüft und ggf. ein Absetzversuch unternommen werden. Aus diesem Grund ist die 12 wöchige Studie Lin-MD-31 zu berücksichtigen. Diese Studie zeigt neben der Wirksamkeit über 12 Wochen, dass es zu keinen Reboundeffekten nach Absetzen kommt. Ein solches Design wird ausdrücklich von der EMA gefordert und ist mit der o.g. Studie erfüllt.</p>	<p>ropean 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 CSBM1 (Kriterium der FDA2) sowie abdominelle Schmerzen und Beschwerden, Grad der Verbesserung der RDS-Symptome (Kriterien der EMA 3) und weiterer sekundärer Endpunkte.</p> <p>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. (TG, S. 4f.)</p> <p>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. (TG, S. 8)</p>

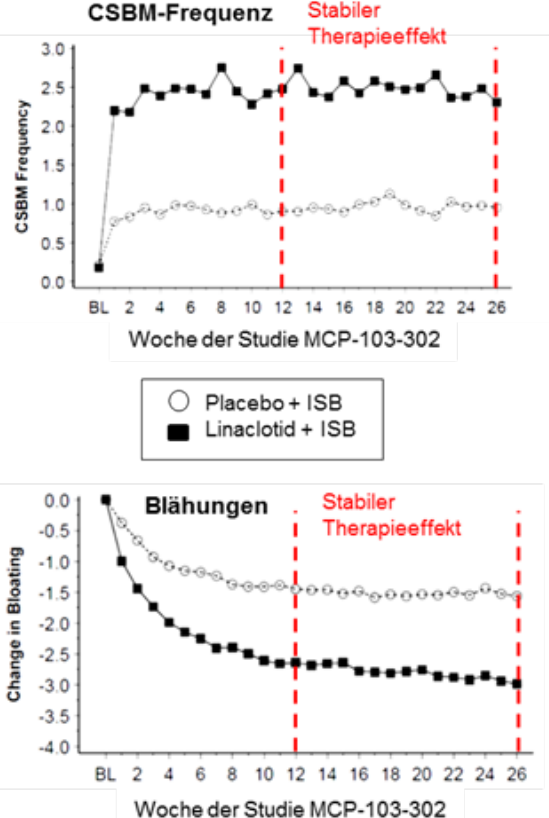
Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Eine schnell eintretende Wirkung von Linaclofid wurde auch bereits in Modul 4 des Dossiers von Linaclofid (Abb. 5, Abb. 18, Abb. 22, Abb. 38, Abb. 43) gezeigt. Es konnte mittels dieser Abbildungen ein gleichbleibender, stabiler Effekt über die Zeit (26 Wochen) beobachtet werden. Als Beispiel sei hier ein Auszug der bereits im Dossier dargestellten Abbildungen dargestellt:</p>	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p style="text-align: center;">Abdominelle Schmerzen</p>  <p style="text-align: center;">Woche der Studie MCP-103-302</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 10px auto;"> <p>○ Placebo + ISB</p> <p>■ Linaclotid + ISB</p> </div> <p style="text-align: center;">Abdominelle Beschwerden</p>  <p style="text-align: center;">Woche der Studie MCP-103-302</p>	

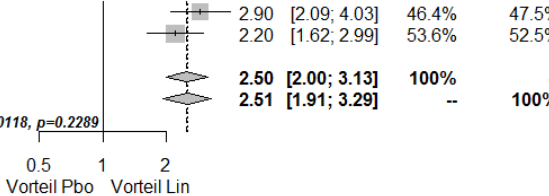
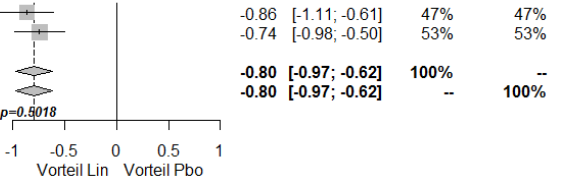
Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																										
	 <p>The figure consists of two line graphs. The top graph is titled 'CSBM-Frequenz' and the bottom graph is titled 'Blähungen'. Both graphs show data from baseline (BL) to week 26. The top graph shows CSBM Frequency (y-axis, 0.0 to 3.0) and the bottom graph shows Change in Bloating (y-axis, 0.0 to -4.0). Both graphs compare Placebo + ISB (open circles) and Linaclotid + ISB (filled squares). Vertical dashed red lines at weeks 12 and 24 indicate 'Stabiler Therapieeffekt' (Stable therapeutic effect). The legend indicates: ○ Placebo + ISB, ■ Linaclotid + ISB.</p> <table border="1"><caption>CSBM-Frequenz</caption><thead><tr><th>Woche</th><th>Placebo + ISB</th><th>Linaclotid + ISB</th></tr></thead><tbody><tr><td>BL</td><td>0.0</td><td>0.0</td></tr><tr><td>2</td><td>0.8</td><td>2.2</td></tr><tr><td>4</td><td>0.9</td><td>2.4</td></tr><tr><td>6</td><td>0.9</td><td>2.4</td></tr><tr><td>8</td><td>0.9</td><td>2.4</td></tr><tr><td>10</td><td>0.9</td><td>2.4</td></tr><tr><td>12</td><td>0.9</td><td>2.4</td></tr><tr><td>14</td><td>0.9</td><td>2.4</td></tr><tr><td>16</td><td>0.9</td><td>2.4</td></tr><tr><td>18</td><td>0.9</td><td>2.4</td></tr><tr><td>20</td><td>0.9</td><td>2.4</td></tr><tr><td>22</td><td>0.9</td><td>2.4</td></tr><tr><td>24</td><td>0.9</td><td>2.4</td></tr><tr><td>26</td><td>0.9</td><td>2.4</td></tr></tbody></table> <table border="1"><caption>Blähungen</caption><thead><tr><th>Woche</th><th>Placebo + ISB</th><th>Linaclotid + ISB</th></tr></thead><tbody><tr><td>BL</td><td>0.0</td><td>0.0</td></tr><tr><td>2</td><td>-0.5</td><td>-1.0</td></tr><tr><td>4</td><td>-0.8</td><td>-1.5</td></tr><tr><td>6</td><td>-1.0</td><td>-2.0</td></tr><tr><td>8</td><td>-1.2</td><td>-2.3</td></tr><tr><td>10</td><td>-1.3</td><td>-2.5</td></tr><tr><td>12</td><td>-1.3</td><td>-2.6</td></tr><tr><td>14</td><td>-1.3</td><td>-2.6</td></tr><tr><td>16</td><td>-1.3</td><td>-2.6</td></tr><tr><td>18</td><td>-1.3</td><td>-2.6</td></tr><tr><td>20</td><td>-1.3</td><td>-2.6</td></tr><tr><td>22</td><td>-1.3</td><td>-2.6</td></tr><tr><td>24</td><td>-1.3</td><td>-2.6</td></tr><tr><td>26</td><td>-1.3</td><td>-2.6</td></tr></tbody></table>	Woche	Placebo + ISB	Linaclotid + ISB	BL	0.0	0.0	2	0.8	2.2	4	0.9	2.4	6	0.9	2.4	8	0.9	2.4	10	0.9	2.4	12	0.9	2.4	14	0.9	2.4	16	0.9	2.4	18	0.9	2.4	20	0.9	2.4	22	0.9	2.4	24	0.9	2.4	26	0.9	2.4	Woche	Placebo + ISB	Linaclotid + ISB	BL	0.0	0.0	2	-0.5	-1.0	4	-0.8	-1.5	6	-1.0	-2.0	8	-1.2	-2.3	10	-1.3	-2.5	12	-1.3	-2.6	14	-1.3	-2.6	16	-1.3	-2.6	18	-1.3	-2.6	20	-1.3	-2.6	22	-1.3	-2.6	24	-1.3	-2.6	26	-1.3	-2.6	
Woche	Placebo + ISB	Linaclotid + ISB																																																																																										
BL	0.0	0.0																																																																																										
2	0.8	2.2																																																																																										
4	0.9	2.4																																																																																										
6	0.9	2.4																																																																																										
8	0.9	2.4																																																																																										
10	0.9	2.4																																																																																										
12	0.9	2.4																																																																																										
14	0.9	2.4																																																																																										
16	0.9	2.4																																																																																										
18	0.9	2.4																																																																																										
20	0.9	2.4																																																																																										
22	0.9	2.4																																																																																										
24	0.9	2.4																																																																																										
26	0.9	2.4																																																																																										
Woche	Placebo + ISB	Linaclotid + ISB																																																																																										
BL	0.0	0.0																																																																																										
2	-0.5	-1.0																																																																																										
4	-0.8	-1.5																																																																																										
6	-1.0	-2.0																																																																																										
8	-1.2	-2.3																																																																																										
10	-1.3	-2.5																																																																																										
12	-1.3	-2.6																																																																																										
14	-1.3	-2.6																																																																																										
16	-1.3	-2.6																																																																																										
18	-1.3	-2.6																																																																																										
20	-1.3	-2.6																																																																																										
22	-1.3	-2.6																																																																																										
24	-1.3	-2.6																																																																																										
26	-1.3	-2.6																																																																																										

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																																								
	<p>Diese Darstellungen wurden allerdings vom IQWiG nicht berücksichtigt.</p> <p>Im Dossier wurden Metaanalysen dargestellt, die Endergebnisse der Studie Lin-MD-31 nach 12 Wochen sowie Zwischenergebnisse der Studie MCP-103-302 zusammenfassen (bei gleicher Operationalisierung wurden die Endergebnisse der Studie MCP-103-202 mit eingeschlossen).</p> <p>Für die Stellungnahme wurden exemplarisch Metaanalysen berechnet, welche die Endergebnisse der Phase-III-Studie Lin-MD-31 nach 12 Wochen und der Phase-III-Studie MCP-103-302 nach 26 Wochen zusammenfassen. Folgend sind die Forest Plots dieser neu berechneten Metaanalysen dargestellt:</p> <p>Abdominelle Schmerzen und Beschwerden (Responderanalyse): p-Wert (random effects model): < 0,0001</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>TE</th> <th>seTE</th> <th>Odds Ratio</th> <th>OR</th> <th>95%-CI</th> <th>W(fixed)</th> <th>W(random)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MCP-302 (13/26 Wo)</td> <td>0.72</td> <td>0.1444</td> <td></td> <td>2.06</td> <td>[1.55; 2.73]</td> <td>49.8%</td> <td>49.8%</td> </tr> <tr> <td>Lin-31 (6/12 Wo)</td> <td>0.53</td> <td>0.1439</td> <td></td> <td>1.70</td> <td>[1.28; 2.25]</td> <td>50.2%</td> <td>50.2%</td> </tr> <tr> <td>Fixed effect model</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>1.87</td> <td>[1.53; 2.28]</td> <td>100%</td> <td>--</td> </tr> <tr> <td>Random effects model</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>1.87</td> <td>[1.53; 2.28]</td> <td>--</td> <td>100%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: I-squared=0%, tau-squared=0, p=0.3461</p> <p>0.5 1 2 Vorteil Pbo Vorteil Lin</p>	Study	TE	seTE	Odds Ratio	OR	95%-CI	W(fixed)	W(random)	MCP-302 (13/26 Wo)	0.72	0.1444		2.06	[1.55; 2.73]	49.8%	49.8%	Lin-31 (6/12 Wo)	0.53	0.1439		1.70	[1.28; 2.25]	50.2%	50.2%	Fixed effect model				1.87	[1.53; 2.28]	100%	--	Random effects model				1.87	[1.53; 2.28]	--	100%	
Study	TE	seTE	Odds Ratio	OR	95%-CI	W(fixed)	W(random)																																			
MCP-302 (13/26 Wo)	0.72	0.1444		2.06	[1.55; 2.73]	49.8%	49.8%																																			
Lin-31 (6/12 Wo)	0.53	0.1439		1.70	[1.28; 2.25]	50.2%	50.2%																																			
Fixed effect model				1.87	[1.53; 2.28]	100%	--																																			
Random effects model				1.87	[1.53; 2.28]	--	100%																																			

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																																																																						
<p>Grad der Verbesserung der RDS-Symptome (Responderanalyse): p-Wert (random effects model): < 0,0001</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>TE</th> <th>seTE</th> <th>Odds Ratio</th> <th>OR</th> <th>95%-CI</th> <th>W(fixed)</th> <th>W(random)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MCP-302 (13/26 Wo)</td> <td>1.06</td> <td>0.1681</td> <td></td> <td>2.90</td> <td>[2.09; 4.03]</td> <td>46.4%</td> <td>47.5%</td> </tr> <tr> <td>Lin-31 (6/12 Wo)</td> <td>0.79</td> <td>0.1563</td> <td></td> <td>2.20</td> <td>[1.62; 2.99]</td> <td>53.6%</td> <td>52.5%</td> </tr> <tr> <td>Fixed effect model</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>2.50</td> <td>[2.00; 3.13]</td> <td>100%</td> <td>--</td> </tr> <tr> <td>Random effects model</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>2.51</td> <td>[1.91; 3.29]</td> <td>--</td> <td>100%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: I-squared=30.9%, tau-squared=0.0118, p=0.2289</p>  <p>Abdominelle Schmerzen: p-Wert (random effects model): < 0,0001</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>TE</th> <th>seTE</th> <th>95%-CI</th> <th>W(fixed)</th> <th>W(random)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MCP-302 (26 Wo)</td> <td>-0.86</td> <td>0.1301</td> <td>[-1.11; -0.61]</td> <td>47%</td> <td>47%</td> </tr> <tr> <td>Lin-31 (12 Wo)</td> <td>-0.74</td> <td>0.1224</td> <td>[-0.98; -0.50]</td> <td>53%</td> <td>53%</td> </tr> <tr> <td>Fixed effect model</td> <td></td> <td></td> <td>-0.80 [-0.97; -0.62]</td> <td>100%</td> <td>--</td> </tr> <tr> <td>Random effects model</td> <td></td> <td></td> <td>-0.80 [-0.97; -0.62]</td> <td>--</td> <td>100%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: I-squared=0%, tau-squared=0, p=0.9018</p> 		Study	TE	seTE	Odds Ratio	OR	95%-CI	W(fixed)	W(random)	MCP-302 (13/26 Wo)	1.06	0.1681		2.90	[2.09; 4.03]	46.4%	47.5%	Lin-31 (6/12 Wo)	0.79	0.1563		2.20	[1.62; 2.99]	53.6%	52.5%	Fixed effect model				2.50	[2.00; 3.13]	100%	--	Random effects model				2.51	[1.91; 3.29]	--	100%	Study	TE	seTE	95%-CI	W(fixed)	W(random)	MCP-302 (26 Wo)	-0.86	0.1301	[-1.11; -0.61]	47%	47%	Lin-31 (12 Wo)	-0.74	0.1224	[-0.98; -0.50]	53%	53%	Fixed effect model			-0.80 [-0.97; -0.62]	100%	--	Random effects model			-0.80 [-0.97; -0.62]	--	100%	
Study	TE	seTE	Odds Ratio	OR	95%-CI	W(fixed)	W(random)																																																																	
MCP-302 (13/26 Wo)	1.06	0.1681		2.90	[2.09; 4.03]	46.4%	47.5%																																																																	
Lin-31 (6/12 Wo)	0.79	0.1563		2.20	[1.62; 2.99]	53.6%	52.5%																																																																	
Fixed effect model				2.50	[2.00; 3.13]	100%	--																																																																	
Random effects model				2.51	[1.91; 3.29]	--	100%																																																																	
Study	TE	seTE	95%-CI	W(fixed)	W(random)																																																																			
MCP-302 (26 Wo)	-0.86	0.1301	[-1.11; -0.61]	47%	47%																																																																			
Lin-31 (12 Wo)	-0.74	0.1224	[-0.98; -0.50]	53%	53%																																																																			
Fixed effect model			-0.80 [-0.97; -0.62]	100%	--																																																																			
Random effects model			-0.80 [-0.97; -0.62]	--	100%																																																																			

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																																																												
	<p>CSBM/Woche: p-Wert (random effects model): < 0,0001</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>TE</th> <th>seTE</th> <th>95%-CI</th> <th>W(fixed)</th> <th>W(random)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MCP-302 (26 Wo)</td> <td>1.52</td> <td>0.1607</td> <td>[1.21; 1.83]</td> <td>52.3%</td> <td>52.3%</td> </tr> <tr> <td>Lin-31 (12 Wo)</td> <td>1.57</td> <td>0.1684</td> <td>[1.24; 1.90]</td> <td>47.7%</td> <td>47.7%</td> </tr> <tr> <td>Fixed effect model</td> <td>1.54</td> <td></td> <td>[1.32; 1.77]</td> <td>100%</td> <td>--</td> </tr> <tr> <td>Random effects model</td> <td>1.54</td> <td></td> <td>[1.32; 1.77]</td> <td>--</td> <td>100%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: I-squared=0%, tau-squared=0, p=0.8299</p> <p>Vorteil Pbo Vorteil Lin</p> <p>Stuhlkonsistenz: p-Wert (random effects model): < 0,0001</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>TE</th> <th>seTE</th> <th>95%-CI</th> <th>W(fixed)</th> <th>W(random)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MCP-302 (26 Wo)</td> <td>1.24</td> <td>0.0816</td> <td>[1.08; 1.40]</td> <td>50%</td> <td>50%</td> </tr> <tr> <td>Lin-31 (12 Wo)</td> <td>1.41</td> <td>0.0816</td> <td>[1.25; 1.57]</td> <td>50%</td> <td>50%</td> </tr> <tr> <td>Fixed effect model</td> <td>1.32</td> <td></td> <td>[1.21; 1.44]</td> <td>100%</td> <td>--</td> </tr> <tr> <td>Random effects model</td> <td>1.33</td> <td></td> <td>[1.16; 1.49]</td> <td>--</td> <td>100%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: I-squared=53.9%, tau-squared=0.0078, p=0.1409</p> <p>Vorteil Pbo Vorteil Lin</p>	Study	TE	seTE	95%-CI	W(fixed)	W(random)	MCP-302 (26 Wo)	1.52	0.1607	[1.21; 1.83]	52.3%	52.3%	Lin-31 (12 Wo)	1.57	0.1684	[1.24; 1.90]	47.7%	47.7%	Fixed effect model	1.54		[1.32; 1.77]	100%	--	Random effects model	1.54		[1.32; 1.77]	--	100%	Study	TE	seTE	95%-CI	W(fixed)	W(random)	MCP-302 (26 Wo)	1.24	0.0816	[1.08; 1.40]	50%	50%	Lin-31 (12 Wo)	1.41	0.0816	[1.25; 1.57]	50%	50%	Fixed effect model	1.32		[1.21; 1.44]	100%	--	Random effects model	1.33		[1.16; 1.49]	--	100%	
Study	TE	seTE	95%-CI	W(fixed)	W(random)																																																									
MCP-302 (26 Wo)	1.52	0.1607	[1.21; 1.83]	52.3%	52.3%																																																									
Lin-31 (12 Wo)	1.57	0.1684	[1.24; 1.90]	47.7%	47.7%																																																									
Fixed effect model	1.54		[1.32; 1.77]	100%	--																																																									
Random effects model	1.54		[1.32; 1.77]	--	100%																																																									
Study	TE	seTE	95%-CI	W(fixed)	W(random)																																																									
MCP-302 (26 Wo)	1.24	0.0816	[1.08; 1.40]	50%	50%																																																									
Lin-31 (12 Wo)	1.41	0.0816	[1.25; 1.57]	50%	50%																																																									
Fixed effect model	1.32		[1.21; 1.44]	100%	--																																																									
Random effects model	1.33		[1.16; 1.49]	--	100%																																																									

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																												
	<p>Blähungen: p-Wert (random effects model): < 0,0001</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>TE</th> <th>seTE</th> <th>95%-CI</th> <th>W(fixed)</th> <th>W(random)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MCP-302 (26 Wo)</td> <td>-0.96</td> <td>0.1327</td> <td>[-1.22; -0.70]</td> <td>49%</td> <td>49%</td> </tr> <tr> <td>Lin-31 (12 Wo)</td> <td>-0.84</td> <td>0.1301</td> <td>[-1.09; -0.59]</td> <td>51%</td> <td>51%</td> </tr> <tr> <td>Fixed effect model</td> <td>-0.90</td> <td></td> <td>[-1.08; -0.72]</td> <td>100%</td> <td>--</td> </tr> <tr> <td>Random effects model</td> <td>-0.90</td> <td></td> <td>[-1.08; -0.72]</td> <td>--</td> <td>100%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: I-squared=0%, tau-squared=0, p=0,5184</p> <p>Schwere der RDS-Symptome: p-Wert (random effects model): < 0,0001</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>TE</th> <th>seTE</th> <th>95%-CI</th> <th>W(fixed)</th> <th>W(random)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MCP-302 (26 Wo)</td> <td>-0.42</td> <td>0.0536</td> <td>[-0.52; -0.32]</td> <td>45%</td> <td>45%</td> </tr> <tr> <td>Lin-31 (12 Wo)</td> <td>-0.45</td> <td>0.0485</td> <td>[-0.54; -0.36]</td> <td>55%</td> <td>55%</td> </tr> <tr> <td>Fixed effect model</td> <td>-0.44</td> <td></td> <td>[-0.51; -0.37]</td> <td>100%</td> <td>--</td> </tr> <tr> <td>Random effects model</td> <td>-0.44</td> <td></td> <td>[-0.51; -0.37]</td> <td>--</td> <td>100%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: I-squared=0%, tau-squared=0, p=0,678</p>	Study	TE	seTE	95%-CI	W(fixed)	W(random)	MCP-302 (26 Wo)	-0.96	0.1327	[-1.22; -0.70]	49%	49%	Lin-31 (12 Wo)	-0.84	0.1301	[-1.09; -0.59]	51%	51%	Fixed effect model	-0.90		[-1.08; -0.72]	100%	--	Random effects model	-0.90		[-1.08; -0.72]	--	100%	Study	TE	seTE	95%-CI	W(fixed)	W(random)	MCP-302 (26 Wo)	-0.42	0.0536	[-0.52; -0.32]	45%	45%	Lin-31 (12 Wo)	-0.45	0.0485	[-0.54; -0.36]	55%	55%	Fixed effect model	-0.44		[-0.51; -0.37]	100%	--	Random effects model	-0.44		[-0.51; -0.37]	--	100%	
Study	TE	seTE	95%-CI	W(fixed)	W(random)																																																									
MCP-302 (26 Wo)	-0.96	0.1327	[-1.22; -0.70]	49%	49%																																																									
Lin-31 (12 Wo)	-0.84	0.1301	[-1.09; -0.59]	51%	51%																																																									
Fixed effect model	-0.90		[-1.08; -0.72]	100%	--																																																									
Random effects model	-0.90		[-1.08; -0.72]	--	100%																																																									
Study	TE	seTE	95%-CI	W(fixed)	W(random)																																																									
MCP-302 (26 Wo)	-0.42	0.0536	[-0.52; -0.32]	45%	45%																																																									
Lin-31 (12 Wo)	-0.45	0.0485	[-0.54; -0.36]	55%	55%																																																									
Fixed effect model	-0.44		[-0.51; -0.37]	100%	--																																																									
Random effects model	-0.44		[-0.51; -0.37]	--	100%																																																									

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																						
	<p>Abdominelle Krämpfe: p-Wert (random effects model): < 0,0001</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>TE</th> <th>seTE</th> <th colspan="2">95%-CI</th> <th>W(fixed)</th> <th>W(random)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MCP-302 (26 Wo)</td> <td>-0.80</td> <td>0.1276</td> <td>-1.05</td> <td>-0.55</td> <td>46.9%</td> <td>47.4%</td> </tr> <tr> <td>Lin-31 (12 Wo)</td> <td>-0.61</td> <td>0.1199</td> <td>-0.84</td> <td>-0.38</td> <td>53.1%</td> <td>52.6%</td> </tr> <tr> <td>Fixed effect model</td> <td>-0.70</td> <td></td> <td>[-0.87; -0.53]</td> <td></td> <td>100%</td> <td>--</td> </tr> <tr> <td>Random effects model</td> <td>-0.70</td> <td></td> <td>[-0.89; -0.51]</td> <td></td> <td>--</td> <td>100%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: I-squared=15.1%, tau-squared=0.0027, p=0.2778</p> <p>IBS-QoL: p-Wert (random effects model): 0,0011</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>TE</th> <th>seTE</th> <th colspan="2">95%-CI</th> <th>W(fixed)</th> <th>W(random)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MCP-302 (26 Wo)</td> <td>6.16</td> <td>1.1148</td> <td>3.98</td> <td>8.34</td> <td>51.4%</td> <td>50.4%</td> </tr> <tr> <td>Lin-31 (12 Wo)</td> <td>3.27</td> <td>1.1454</td> <td>1.03</td> <td>5.51</td> <td>48.6%</td> <td>49.6%</td> </tr> <tr> <td>Fixed effect model</td> <td>4.75</td> <td></td> <td>[3.19; 6.32]</td> <td></td> <td>100%</td> <td>--</td> </tr> <tr> <td>Random effects model</td> <td>4.73</td> <td></td> <td>[1.89; 7.56]</td> <td></td> <td>--</td> <td>100%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: I-squared=69.4%, tau-squared=2.899, p=0.0706</p> <p>Alle neu berechneten Metaanalysen bestätigen eine signifikante Überlegenheit von Linaclotid und zeigen überwiegend eine gute Homogenität zwischen den Studien ($p_Q > 0,2$) [20]. Die</p>	Study	TE	seTE	95%-CI		W(fixed)	W(random)	MCP-302 (26 Wo)	-0.80	0.1276	-1.05	-0.55	46.9%	47.4%	Lin-31 (12 Wo)	-0.61	0.1199	-0.84	-0.38	53.1%	52.6%	Fixed effect model	-0.70		[-0.87; -0.53]		100%	--	Random effects model	-0.70		[-0.89; -0.51]		--	100%	Study	TE	seTE	95%-CI		W(fixed)	W(random)	MCP-302 (26 Wo)	6.16	1.1148	3.98	8.34	51.4%	50.4%	Lin-31 (12 Wo)	3.27	1.1454	1.03	5.51	48.6%	49.6%	Fixed effect model	4.75		[3.19; 6.32]		100%	--	Random effects model	4.73		[1.89; 7.56]		--	100%	<p>Im Hinblick auf die Aussagesicherheit zur langfristigen Wirksamkeit von Linaclotid wird die 12-wöchige Behandlungsdauer der Patienten in den für die Bewertung maßgeblichen Stu-</p>
Study	TE	seTE	95%-CI		W(fixed)	W(random)																																																																		
MCP-302 (26 Wo)	-0.80	0.1276	-1.05	-0.55	46.9%	47.4%																																																																		
Lin-31 (12 Wo)	-0.61	0.1199	-0.84	-0.38	53.1%	52.6%																																																																		
Fixed effect model	-0.70		[-0.87; -0.53]		100%	--																																																																		
Random effects model	-0.70		[-0.89; -0.51]		--	100%																																																																		
Study	TE	seTE	95%-CI		W(fixed)	W(random)																																																																		
MCP-302 (26 Wo)	6.16	1.1148	3.98	8.34	51.4%	50.4%																																																																		
Lin-31 (12 Wo)	3.27	1.1454	1.03	5.51	48.6%	49.6%																																																																		
Fixed effect model	4.75		[3.19; 6.32]		100%	--																																																																		
Random effects model	4.73		[1.89; 7.56]		--	100%																																																																		

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Metaanalysen zu den Endpunkten IBS-QoL und Stuhlkonsistenz zeigen dagegen einen $p_Q < 0,2$. Wegen der deutlichen gleichgerichteten Effekte kann jedoch auf eine akzeptable Homogenität geschlossen werden. Die Ergebnisse sind daher unabhängig von dem Erhebungszeitpunkt (Methodik der Metaanalysen: Modul 4 Abschnitt 4.2.5.3).</p> <p>Zusammenfassend ist zu konstatieren, dass aufgrund des uneingeschränkten Anwendungsgebiets laut Fachinformation, des fluktuierenden Krankheitsbild des RDS-O und der damit einhergehenden Therapiepausen im Alltag sowie der Robustheit der Studiendaten eine Studiendauer von 12 Wochen als patientenrelevant anzusehen ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Alle im Dossier dargestellten Studien sind für den Nachweis des Zusatznutzens von Linaclotid zu berücksichtigen.</p>	<p>dien 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. (TG, S. 8)</p>
S.29 S.30	<p>Stellungnahme:</p> <p>5. OTC-Kosten müssen gemäß der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt werden. Des Weiteren ist das erstattungsfähige Arzneimittel Mebeverin, zugelassen für das Reizdarmsyndrom, sowie Arzneimittel, die laut Leitlinien zur Therapie des RDS empfohlen werden, aufzunehmen.</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aussage des IQWiG:</p> <p>„Allgemein gelten die Bedingungen zur Erstattung von Arzneimitteln. Damit können alle Arzneimittel, die nicht von der GKV erstattet werden (sogenannte OTC-Präparate), auch nicht zu Lasten der GKV berechnet werden, wenn sie nicht unter die Ausnahmetatbestände fallen. Weiterhin werden Arzneimittel, die off-label gegeben werden, nicht generell zu Lasten der GKV angesetzt.“</p> <p>„Die weiteren Arzneimittel werden nicht von der GKV erstattet, wie der pU zu Tabelle 3-13 im Modul 3 (S. 48ff) richtigerweise anmerkt. Auch die Laxanzien gelten laut Anlage 1 zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie nicht als zugelassene Ausnahme zum gesetzlichen Verordnungsaußchluss nach §34 Abs. 1 Satz 1 SGB V.“</p> <p>Begründung:</p> <p>Laut G-BA ist die Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie die symptomorientierte Behandlung (Obstipation, Blähungen, Krämpfe, Schmerzen) die zweckmäßige Vergleichstherapie für Linaclotid. Dies bedeutet im Konkreten, dass der Patient mit einer Kombination von unterschiedlichen Arzneimitteln, die im Versorgungsalltag zur Verbesserung der unterschiedlichen Symptome eingesetzt werden, behandelt wird. Zur Behandlung mehrerer Symptome ist als nicht-medikamentöse Methode die Psychotherapie angezeigt.</p>	<p>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. (TG, S. 4f.)</p> <p>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. [...]</p> <p>Die Psychotherapie kommt nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für das genannte Anwendungsgebiet infrage, da hier zwar die</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das IQWiG bemerkt, dass für die Indikation RDS-O und die gleichzeitige Wirkung auf mehrere Symptome wie Schmerzen und Regulation der Darmfunktion derzeit kein anderes Arzneimittel zugelassen ist (S. 27). Laut § 6 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung soll die Vergleichstherapie aber „<i>grundsätzlich</i>“ eine Zulassung im Anwendungsgebiet haben. Almirall Hermal merkt an, dass es somit kein Arzneimittel im Anwendungsgebiet von Linaclotid gibt.</p> <p>Um „<i>grundsätzlich</i>“ zu erfüllen, müssen daher sowohl Arzneimittel, die für RDS (ohne Spezifizierung der Obstipation) zugelassen sind, Arzneimittel, die für ein Symptom des RDS (Schmerzen, Obstipation, Krämpfe, Blähungen) zugelassen sind und Arzneimittel, die <i>off-label</i> eingesetzt werden und laut Leitlinien [1] und IQWiG-Gesundheitsinformation [4] empfohlen werden, berücksichtigt werden.</p> <p>Das IQWiG schließt jedoch alle OTC-Präparate sowie Präparate,</p>	<p>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. (TG, S. 4f.)</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>die <i>off-label</i> eingesetzt werden, zur Berechnung der Kosten aus, obwohl diese Arzneimittel in der Gesundheitsinformation des IQWiG genannt werden (Krampflösende Mittel wie Butylscopolamin, Laxantien, trizyklische Antidepressiva, SSRI, 5-HT4-Antagonist Prucaloprid [4]). Laut IQWiG bleiben lediglich die trizyklischen Antidepressiva Imipramin und Amitryptilin zur Behandlung des Symptoms Schmerz übrig. Dabei lässt das IQWiG das Arzneimittel Mebeverin, zugelassen bei Patienten mit Reizdarmsyndrom, unberücksichtigt. Mebeverin liegt grundsätzlich im Anwendungsgebiet von Linaclotid und ist erstattungsfähig. Somit muss Mebeverin für die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt werden. Dies ist auch aus dem Dokument des G-BA „Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: 2013-05-01-D-065 Linaclotid“ zu schließen. Gleichzeitig werden in diesem Dokument die OTC-Arzneimittel Flohsamen, Butylscopolamin und Kombination pflanzlicher Wirkstoffe als Arzneimittel im Anwendungsgebiet angegeben. Somit können OTC-Arzneimittel nicht ausgeschlossen werden.</p> <p>Almirall Hermal möchte dies anhand folgender Tabelle verdeutlichen:</p> <table border="1" data-bbox="271 1289 1164 1382"> <thead> <tr> <th>Arzneimittel</th> <th>OTC</th> <th>Schmerz</th> <th>Obstipation</th> <th>Krämpfe</th> <th>Blähungen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mebeverin (G-BA)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>X</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Arzneimittel	OTC	Schmerz	Obstipation	Krämpfe	Blähungen	Mebeverin (G-BA)				X		<p>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 SGB V umfasst sind. Der Ausnahmetatbestand nach § 34 Absatz 1 Satz 2 kommt für diese in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zum Tragen. (TG, S. 5)</p> <p>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</p>
Arzneimittel	OTC	Schmerz	Obstipation	Krämpfe	Blähungen									
Mebeverin (G-BA)				X										

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	Flohhsamen (G-BA)	X		X			<p>gedeckt, so dass diese Leistung keine gesonderte Berücksichtigung bei der Kostendarstellung der zweckmäßigen Vergleichstherapie findet.</p> <p>Angesichts der anticholinergen Wirkkomponente trizyklischer Antidepressiva, wie z. B. Amitriptylin und Imipramin, wird eine Anwendung dieser Wirkstoffgruppe beim Reizdarmsyndrom vom Obstipationstyp nicht empfohlen¹. Daher besteht keine gesicherte medizinische Argumentationsgrundlage, welche die Kostendarstellung rechtfertigt. Somit finden diese Arzneimittel bei der Ermittlung der anfallenden Therapiekosten keine Berücksichtigung. (TG, S. 10)</p> <p>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. (TG, S. 4f.)</p> <p>Für die Kostenermittlung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p>
Butylscopolamin (G-BA)	X				X		
Kombination pflanzl. Wirkstoffe (G-BA)	X				X		
Imipramin (IQWiG)		X					
Amitriptylin (IQWiG)		X					
	<p>In dieser Tabelle sind alle Arzneimittel gezeigt, die vom IQWiG bzw. G-BA als symptomorientierte Behandlung berücksichtigt werden (Zuordnung ist in Klammern dargestellt). Eine vollständige symptomorientierte Behandlung ist weder aus der Darstellung des IQWiG noch aus der Darstellung des G-BA ableitbar. Der G-BA nennt vier Wirkstoffe, die zur Behandlung der Symptome Krämpfe und Obstipation eingesetzt werden. Blähungen und Schmerzen als schwerwiegende Symptome des RDS bleiben hier unberücksichtigt. Bei den Annahmen des IQWiG wird ausschließlich das Symptom Schmerz der symptomorientierten Behandlung beachtet. Die Symptome Obstipation, Blähungen und Krämpfe bleiben unberücksichtigt.</p>						

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Es ist zu konstatieren, dass weder der Ansatz des IQWiG noch der des G-BA eine symptomorientierte Behandlung der Schmerzen, Obstipation, Krämpfe und Blähungen vollständig abbildet.</p> <p>Almirall Hermal hat in Modul 3, Abschnitt 3.3 die Kosten der Arzneimittel dargestellt, die entweder</p> <ul style="list-style-type: none"> • für RDS zugelassen sind • für ein Symptom des RDS (Schmerzen, Obstipation, Krämpfe, Blähungen) zugelassen sind • laut S3-Leitlinie oder/und IQWiG Gesundheitsinformation empfohlen sind [1, 4]. <p>Diese Vorgehensweise ist zwingend erforderlich, um die symptomorientierte Behandlung vollständig abzubilden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Für die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen alle in Modul 3, Abschnitt 3.3 aufgeführten Arzneimittel berücksichtigt werden.</p>	<p>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. (TG, S. 10)</p> <p>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. (TG, S. 10)</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 31	<p>Stellungnahme:</p> <p>6. Die Darstellung der Jahrestherapiekosten des IQWiG ist inkonsistent und fehlerhaft.</p> <p>Berechnung der Kosten durch das IQWiG (Tabelle 9: Erstattungsfähige Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie)</p> <p>Begründung:</p> <p>Die Berechnung der Kosten von Imipramin (S. 31 der Nutzenbewertung des IQWiG) sind fehlerhaft. Laut Gebrauchsinformation des zitierten Präparats von Neuraxpharm sollen zu Beginn 2 Tabletten (pro Tablette 25 mg) pro Tag, später bis zu 3 x 2 Tabletten pro Tag angewendet werden [21]. Das IQWiG zog diese Angaben zur Berechnung der Spanne in Betracht. Bei der unteren Grenze wurde jedoch anstatt 2 Tabletten pro Tag nur eine Tablette pro Tag berücksichtigt. Die untere Spanne muss demnach auf 105,12 Euro angehoben werden.</p> <p>Zusätzlich zeigt die Tabelle eine Inkonsistenz in der Berechnung der Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Generell erkennt das IQWiG sowohl die Psychotherapie als auch die Antidepressiva Amitriptylin und Imipramin als Komponenten der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Bei der Berechnung der Kosten von Linaclotid geht das IQWiG von einem Add-on-Modell aus („Da Linaclotid additiv zu einer bestehenden symptomorientierten Behandlung ge-</p>	<p>Angesichts der anticholinergen Wirkkomponente trizyklischer Antidepressiva, wie z. B. Amitriptylin und Imipramin, wird eine Anwendung dieser Wirkstoffgruppe beim Reizdarmsyndrom vom Obstipationstyp nicht empfohlen¹. Daher besteht keine gesicherte medizinische Argumentationsgrundlage, welche die Kostendarstellung rechtfertigt. Somit finden diese Arzneimittel bei der Ermittlung der anfallenden Therapiekosten keine Berücksichtigung. (TG, S. 10)</p> <p>Wie im Rahmen der mündlichen Anhörung durch das IQWiG ausgeführt, handelt es sich hier in der Tat um einen Berechnungsfehler bei den Kosten für eine Therapie mit Imipramin. Für die Kostendarstellung im Beschluss des G-BA ist dieser aber irrelevant.</p> <p>Psychotherapie ist als Richtlinienverfahren nur für seelische Krankheiten indiziert. Die sogenannte psychosomatische</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>geben werden kann, sind im Grunde für den Vergleich der Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie nur die Kosten für das Arzneimittel Linaclotid und ggf. fach- und gebrauchsgetriebene zusätzliche Leistungen zu veranschlagen“ (S. 29)) und bildet eine Summe der Kosten von Linaclotid und der Antidepressiva. Die Kosten der Psychotherapie werden jedoch herausgestrichen, weil sie in beiden Therapiearmen anfallen. Dieses Vorgehen ist inkonsistent. Eine Berücksichtigung der Kosten der einen Therapie (Antidepressiva) und ein Herausstreichen der anderen (Psychotherapie) ist nicht zulässig.</i></p> <p>Die Kosten der Psychotherapie müssen berücksichtigt werden.</p>	<p>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.</p> <p>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. (TG, S. 4)</p>
S.29 S. 31	<p>Stellungnahme:</p> <p>7. Die Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie (individuelle symptomorientierte Behandlung).</p> <p>Aussage des IQWiG:</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„Da Linaclotid additiv zu einer bestehenden symptomorientierten Behandlung gegeben werden kann, sind im Grunde für den Vergleich der Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie nur die Kosten für das Arzneimittel Linaclotid und ggf. fach- und gebrauchsgetriebene zusätzliche Leistungen zu veranschlagen. Allerdings stellt der pU weder pro Patient noch für die gesamte Zielpopulation die gesamten Jahrestherapiekosten gegenüber.“ (S. 29)</p> <p>„Der pU weist keine Gesamtkosten auf Ebene eines einzelnen Patienten wie auf Ebene der der GKV entstehenden Jahrestherapiekosten aus. Auch wenn dem pU zuzugestehen ist, dass eine symptomorientierte Behandlung schwer berechenbar ist, halten wir dieses Vorgehen für nicht nachvollziehbar.“ (S. 31)</p> <p>Begründung:</p> <p>Im Nutzenbewertungsverfahren zu dem Arzneimittel Extrakt aus Cannabis Sativa (THC/CBD) argumentiert das IQWiG wie folgt: „Der pU errechnet einen gewichteten Gesamtpreis für die zweckmäßige Vergleichstherapie, indem er die von ihm betrachteten Wirkstoffe mit Verbrauchsanteilen mittelt (vgl. Tabelle 3-10 in Modul 3 des Dossiers). Die verwendeten Gewichte stammen aus der klinischen MOVE-I-Studie und konstruieren somit einen synthetischen Patienten, der in der Praxis nicht existiert. Aufgrund dieser inhärenten Problematik muss die vom pU gewählte Methode kritisch gese-</p>	<p>durchschnittlich kürzer ist.</p> <p><u>Kosten der Arzneimittel:</u></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
	<p><i>hen werden.“</i> Almirall Hermal entschied sich aus diesem Grund in dem hier zur Diskussion stehenden Dossier für eine parallele Darstellung der Kosten, da auch hier eine Kombination diverser Arzneimittel zu der Konstruktion eines „synthetischen“ Patienten geführt hätte und bezieht sich auf die tragenden Gründe zum Beschluss des G-BA zu Extrakt aus Cannabis Sativa (THC/CBD), S. 10: <i>„Aufgrund der patientenindividuellen Variabilität der optimierten Standardtherapie besteht in der klinischen Anwendung eine Vielzahl an Kombinationsmöglichkeiten (mitunter) mehrerer Wirkstoffe sowie unterschiedlichen Dosierungen“.</i> Diese Anschauungsweise ist auf die individuelle symptomorientierte Behandlung des RDS-O übertragbar.</p> <p>Zusammenfassend möchte Almirall Hermal eine Übersicht der Jahrestherapiekosten, die pro Patient anfallen können, additiv darstellen (für eine detaillierte Darstellung siehe Modul 3, Abschnitt 3.3):</p> <table border="1" data-bbox="275 1050 1171 1367"> <thead> <tr> <th>Behandlung</th> <th>Jahrestherapiekosten pro Patient</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Symptom Schmerzen</td> <td>43,19 Euro – 202,99 Euro</td> </tr> <tr> <td>Symptom Obstipation</td> <td>16,91 Euro – 924,19 Euro</td> </tr> <tr> <td>Symptom Krämpfe</td> <td>188,19 Euro – 567,21 Euro</td> </tr> <tr> <td>Symptom Blähungen</td> <td>159,09 Euro – 451,80 Euro</td> </tr> <tr> <td>Psychotherapie</td> <td>2447,10 - 4547,68 Euro</td> </tr> <tr> <td>Symptomorientierter Patient</td> <td>2854,48 Euro – 6693,87 Euro</td> </tr> </tbody> </table>	Behandlung	Jahrestherapiekosten pro Patient	Symptom Schmerzen	43,19 Euro – 202,99 Euro	Symptom Obstipation	16,91 Euro – 924,19 Euro	Symptom Krämpfe	188,19 Euro – 567,21 Euro	Symptom Blähungen	159,09 Euro – 451,80 Euro	Psychotherapie	2447,10 - 4547,68 Euro	Symptomorientierter Patient	2854,48 Euro – 6693,87 Euro	<p>dass diese Leistung keine gesonderte Berücksichtigung bei der Kostendarstellung der zweckmäßigen Vergleichstherapie findet.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
Behandlung	Jahrestherapiekosten pro Patient															
Symptom Schmerzen	43,19 Euro – 202,99 Euro															
Symptom Obstipation	16,91 Euro – 924,19 Euro															
Symptom Krämpfe	188,19 Euro – 567,21 Euro															
Symptom Blähungen	159,09 Euro – 451,80 Euro															
Psychotherapie	2447,10 - 4547,68 Euro															
Symptomorientierter Patient	2854,48 Euro – 6693,87 Euro															

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Die Kostenermittlung der zur symptomorientierten Behandlung des RDS-O erstattungsfähigen Arzneimittel erfolgt analog zu dem für Linaclotid dargestellten Berechnungsverfahren.</p> <p><u>Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:</u></p> <p>Bezüglich der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden nur mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksich-</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

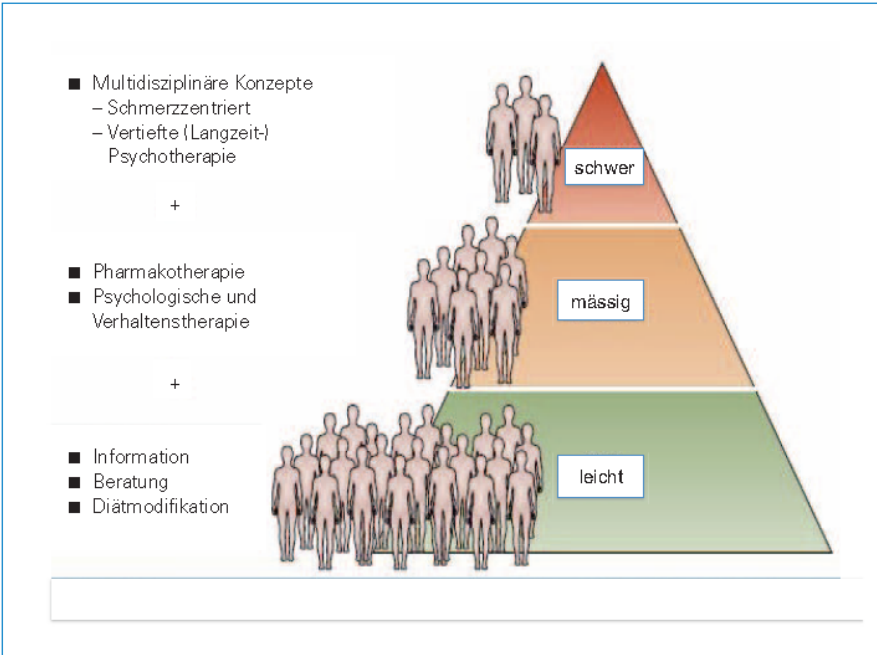
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		tigt, 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. (TG, S. 10f.)
S. 30	Stellungnahme: 8. Frühestens 12 Monate <u>nach</u> Diagnosestellung ist die Verordnung einer Psychotherapie empfohlen. Demnach ist diese Methode keine <i>first-line</i> Therapie und kann daher nicht anteilig nur für neu diagnostizierte RDS-Fälle in Betracht gezogen werden. Aussage des IQWiG „Allerdings ist dann davon auszugehen, dass wiederum nur ein Teil	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 Vergleichsthera-

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dieser Patienten eine Psychotherapie erhält, da sie nicht als Dauertherapie über viele Jahre durchgeführt wird. Die Psychotherapie wird daher als Leistung nur für die Patienten mit neu aufgetretenem RDS angenommen. Dies wäre eine Teilmenge der jährlich neu auf-tretenden Fälle und damit deutlich geringer als die vom pU ange-setzten 20 %.“</p> <p>„Für den kleinen Teil der Zielpopulation, die eine Psychotherapie erhält, sei darauf hingewiesen, dass anstelle der vom pU angesetzten Langzeittherapie (bis zu 50 Sitzungen) auch eine Kurzzeittherapie (bis zu 25 Sitzungen) möglich wäre, die bei etwas mehr als der Hälfte der Kosten der Langzeittherapie läge.“</p> <p>Begründung:</p> <p>Die Aussage, dass eine Psychotherapie nur für Patienten mit neu aufgetretenem RDS angenommen wird, ist nicht nachvollziehbar. In der Morbiditätsstatistik der KV-Nordrhein ist das Reizdarmsyn-drom immer unter den 100 häufigsten ICD-10-Schlüsseln der Psy-chologischen Psychotherapeuten, Schwerpunkt Verhaltenstherapie, sowie der Psychologischen Psychotherapeuten, Schwerpunkt ana-lytische Verfahren, genannt (Platz 81 – 86) [6]. Die Statistik zeigt den durchschnittlichen Anteil der Diagnosen von Patienten, die in den Praxen der jeweiligen Fachgruppe behandelt wurden. Diese Daten sind auf das gesamte Bundesgebiet übertragbar.</p> <p>Auch die Autoren Schaub et al. beschreiben, dass die Pathogenese</p>	<p>pie für das genannte Anwendungsgebiet infrage, da hier zwar die symptomatische Behandlung, nicht aber die Beteiligung psychi-scher Faktoren genannt ist und somit die Beteiligung psychischer Faktoren nicht ohne zusätzliche Informationen als gegeben ange-nommen werden kann. Es ist also nicht gewährleistet, dass beim RDS-O regelmäßig eine seelische Krankheit vorliegt oder dass die ursächliche Beteiligung psychischer Faktoren am Krankheitsge-schehen patientenindividuell festgestellt wird. (TG, S. 4)</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

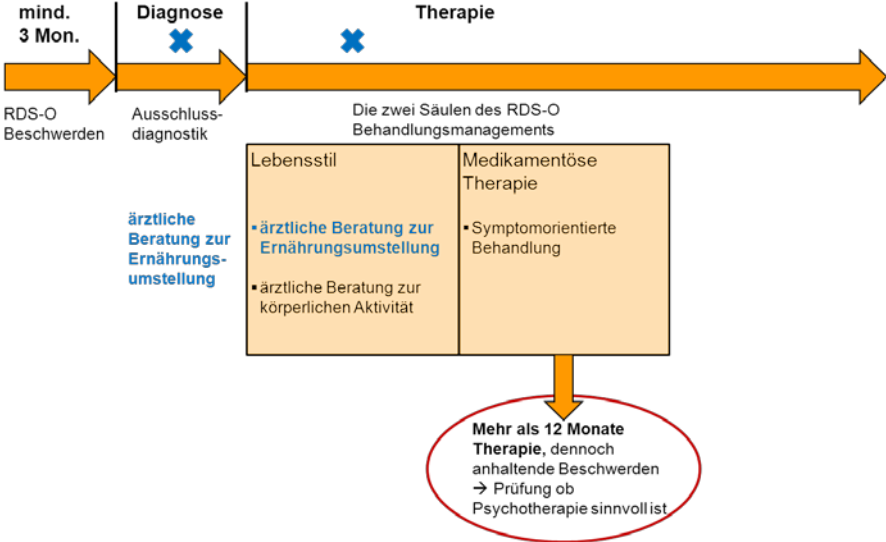
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>des RDS eindeutig Raum für einen psychotherapeutischen Ansatz gibt [18]. Neben der konventionellen psychiatrischen Betreuung bei eindeutigen psychiatrischen Komorbiditäten sei der therapeutische Nutzen der kognitiven Verhaltenstherapie gut belegt. Im klinischen Alltag sei die Assoziation des RDS mit psychiatrischen Erkrankungen von Bedeutung. 40-80 % der Patienten, die wegen ihres RDS ärztliche Hilfe suchen, leiden auch an Depressionen, Angst und Somatisierungsstörungen.</p> <p>Die Autoren beschreiben ein stufenweises Vorgehen in der Behandlung des Reizdarmsyndroms in Abhängigkeit vom Schweregrad. Beim mittelschweren Reizdarmsyndrom stellen die Autoren den Einsatz einer Pharmakotherapie zusammen mit Psychologischer Therapie und Verhaltenstherapie dar. Beim schweren Reizdarmsyndrom empfehlen sie multidisziplinäre Konzepte, die schmerzorientiert sein sollen sowie eine vertiefte (Langzeit-) Psychotherapie.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 <p>Abbildung 3 Stufenweises Vorgehen in der Behandlung des Reizdarmsyndroms in Abhängigkeit vom Schweregrad.</p> <p>Auch das NICE beschreibt in seinen Guidelines zur Diagnose und Behandlung des Reizdarmsyndroms diesen Ansatz [5]. Zuerst müssen mindestens 6 Monate anhaltende RDS-Beschwerden vor-</p>	<p>Die Behandlung des Reizdarmsyndroms erfolgt symptomorientiert. Ernährungsbezogene Maßnahmen sollten bei der Behandlung des Reizdarmsyndroms an erster Stelle stehen. [...]</p> <p>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 Nahrungsmittelunverträglichkei-</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>liegen. Dann folgt der länger dauernde Prozess der Ausschlussdiagnostik. Daran anschließend findet das „RDS-Management“, also die Therapiephase statt. Erst wenn hier durch Lebensstilanpassungen, Ernährungsumstellungen und eine symptomorientierte medikamentöse Behandlung keine Linderung der Beschwerden ermöglicht wurde, kann nach 12 oder mehr Monaten eine Psychotherapie erfolgen (siehe Kasten unten rechts des Behandlungsalgorithmus). Damit sind nicht explizit „nach 12 Monaten“ gemeint, sondern ein unbestimmter Zeitraum „nach mindestens 12 Monaten“. In diesem fluktuierenden Krankheitsbild, in dem sich schwerwiegendere Phasen von mittelschweren oder leichten Phasen abwechseln können, ist der Einsatz von Psychotherapie „zur Bewältigung einer chronischen Erkrankung“ zu jedem Zeitpunkt nach mindestens 12 Monaten bei weiterhin bestehenden, die Lebensqualität einschränkenden, RDS-Symptomen möglich.</p>	<p>ten berücksichtigen sowie Hinweise zu ballaststoffreicher Kost enthalten.</p> <p>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.</p> <p>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. [...]</p> <p>Zur gezielten bedarfs- und symptomorientierten Behandlung von Beschwerden wie Obstipation, Blähungen, Krämpfe, Schmerzen kann eine Anwendung der unter 1. genannten Wirkstoffe erforderlich sein. (TG, S. 4)</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	 <p>In klinischen Studien konnte die hohe Wirksamkeit von Linaclotid auf den gesamten Symptomkomplex des RDS-O nachgewiesen werden. Im Behandlungsalltag kann daher die Therapie mit Linaclotid den Bedarf an psychotherapeutischen Maßnahmen reduzieren.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Psychotherapie wird nicht nur als Leistung für die Patienten mit</p>	<p>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. (TG, S. 4)</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	neu aufgetretenem RDS angenommen. Diese Methode ist nach Leitlinie keine <i>first-line</i> Therapie.	
S. 14	<p>Stellungnahme:</p> <p>9. Zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses lag bei allen Patienten eine RDS-O-Diagnose vor.</p> <p>Aussage des IQWiG:</p> <p>„Der pU berücksichtigt nicht die Verteilung der Krankheitsdauern in den Studienpopulationen (mediane Krankheitsdauer: 9,3 Jahre, 25 %-Quantil: 3,4 Jahre; 75 %-Quantil: 19,7 Jahre).</p> <p>So wird aus den Auswertungen des pU ersichtlich, dass in diese beiden Studien auch Patienten eingeschlossen wurden, deren RDS-O-Diagnose nach der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung gestellt wurde. Diese Patienten können damit noch keine Beratung zur Ernährungsumstellung wegen des Reizdarmsyndroms erhalten haben.“</p> <p>Begründung:</p> <p>Das IQWiG bemerkt, dass aufgrund der kurzen Erkrankungsdauer bei einem Teil der Patienten keine Ernährungsumstellung stattgefunden haben kann. Almirall Hermal hat unter Punkt 1 erläutert, dass eine Ernährungsumstellung sowohl Teil der Diagnostik als auch die in Leitlinien von Fachgesellschaften und Zulassungsbe-</p>	<p>Die Behandlung des Reizdarmsyndroms erfolgt symptomorientiert. Ernährungsbezogene Maßnahmen sollten bei der Behandlung des Reizdarmsyndroms an erster Stelle stehen. (TG, S. 4)</p> <p>Zur symptomatischen Behandlung der Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Reizdarmsyndrom mit Obstipation (RDS-O) ste-</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
	<p>hörden angegebene <i>first-line therapy</i> darstellt. Bei Patienten, deren Diagnose bis zu 6 Monaten zurück liegt, besteht keine Unsicherheit, dass eine ärztliche Beratung zur Ernährung nicht stattgefunden hat, falls die Patienten leitliniengerecht behandelt wurden. Trotzdem möchte Almirall Hermal in folgender Tabelle eine Übersicht der Studienteilnehmer mit einer Erkrankungsdauer von ≥ 180 Tagen (N1) darstellen:</p> <table border="1" data-bbox="277 762 1153 986"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">MC -103-302</th> <th colspan="2">Lin-MD-31</th> </tr> <tr> <th>Lin + ISB</th> <th>Pbo + ISB</th> <th>Lin + ISB</th> <th>Pbo + ISB</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N1/N (%)</td> <td>385/401 (96,0)</td> <td>393/403 (97,5)</td> <td>399/405 (98,5)</td> <td>390/395 (98,7)</td> </tr> </tbody> </table> <p>N: ITT-Population; N1: Patienten mit einer Erkrankungsdauer von ≥ 180 Tagen; Lin: Linaclotid; Pbo: Placebo; ISB: individuelle symptomorientierte Behandlung [22]</p> <p>Bei mehr als 96 % der Studienpopulation liegt eine bekannte RDS-Diagnose mehr als ein halbes Jahr vor Screening zurück [22]. Eine ärztliche Beratung und ärztliche Beratung zur Ernährungsumstellung hat bei diesen Patienten ohne Zweifel bereits stattgefunden. Das IQWiG äußert sich im Methodenpapier wie folgt: „Für das <i>Einschlusskriterium bezüglich Population</i> reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten dieses Kriterium erfüllt ist“ [23] Somit ist der Anteil der</p>		MC -103-302		Lin-MD-31		Lin + ISB	Pbo + ISB	Lin + ISB	Pbo + ISB	N1/N (%)	385/401 (96,0)	393/403 (97,5)	399/405 (98,5)	390/395 (98,7)	<p>hen 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. (TG, S. 5)</p> <p>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 vor-</p>
	MC -103-302		Lin-MD-31													
	Lin + ISB	Pbo + ISB	Lin + ISB	Pbo + ISB												
N1/N (%)	385/401 (96,0)	393/403 (97,5)	399/405 (98,5)	390/395 (98,7)												

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studienpopulation, deren Umstellung der Ernährung nach IQWiG unklar ist, nicht relevant für die Nutzenbewertung.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Aussage des IQWiG ist für die Nutzenbewertung nicht zu berücksichtigen; der Anteil ($\leq 4\%$) der Studienpopulation, für den laut IQWiG die ärztliche Beratung zur Umstellung der Ernährung unklar ist, ist nicht relevant.</p>	<p>liegenden Unterlagen ist nicht zu ersehen, dass die Patienten im Lauf ihrer langjährigen Erkrankungshistorie, 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. (TG, S. 8)</p>
S.16	<p>Stellungnahme:</p> <p>10. Mindestens 80 % der Studienteilnehmer verwendeten eine individuelle symptomorientierte Behandlung zur Therapie des RDS.</p> <p>Aussage des IQWiG:</p> <p>„Aus den Zulassungsunterlagen der EMA folgt darüber hinaus, dass ca. 18 % der Patienten der Zulassungsstudien MCP-103-302 und LIN-MD-31 zwischen Screening und der Vorbehandlungsphase ihre bisherige Behandlung abbrechen mussten. Diese Problematik wird vom pU im Dossier nicht thematisiert“</p> <p>Begründung:</p> <p>Diese Frage wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens mit der EMA erörtert. Die EMA hat abschließend festgestellt, dass alle Ergebnisse gleichgerichtet sind.</p>	<p>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 situationsgerechte Adaptation sind</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das vertrauliche Dokument liegt dem Modul 5 des Dossiers bei.</p> <p>Mehr als 80 % der Studienpopulation konnten Ihre bisherige individuelle Therapie gegen die einzelnen Symptome des RDS fortführen. Somit ist das Kriterium des IQWiG zum Einschluss der Studienpopulation erfüllt („Für das Einschlusskriterium bezüglich Population reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten dieses Kriterium erfüllt ist“ [23].)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der beschriebene Anteil von 18 % der Patienten, die zwischen Screening und der Vorbehandlungsphase ihre bisherige Behandlung abbrechen mussten, ist nicht relevant für die Nutzenbewertung.</p>	<p>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. (TG, S. 7f.)</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.16 S.17	<p>Stellungnahme:</p> <p>11. Gebrauch von NSAIDs und Antidepressiva in den klinischen Studien zur symptomorientierten Behandlung.</p> <p>Aussagen des IQWiG:</p> <p>„Des Weiteren sind die Angaben des pU im Dossier (Modul 4, Tabellen 4-12 und 4-13) zusammen mit den von ihm vorgelegten zugrunde liegenden Analysen nicht nachvollziehbar, weisen mehrere Mängel auf und sind nicht zu verwerten. Exemplarisch hierfür ist, dass die Analysen des pU solche Arzneimittelklassen beinhalten, deren Einsatz nach Studienprotokoll gar nicht erlaubt war (u. a. NSAR für Schmerzen aufgrund des RDS-O in den Studien MCP-103-302 und LIN-MD-31) (...)</p> <p>Ein weiterer exemplarischer Mangel zusätzlich ist, dass der pU bei SSRIs und trizyklischen Antidepressiva nicht danach differenziert, ob diese zur symptomatischen Behandlung des RDS-O angewendet wurden.“</p>	<p><u>Studie MCP-103-202</u></p> <p>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 Wirkstoffe²⁸ handelte, oder in einer unveränderten Dosis²⁹ im Studienverlauf beibehalten. (TG, S. 6)</p> <p><u>Studie MCP-103-302</u></p> <p>Auch hier gab es hinsichtlich einer Vormedikation keine Einschränkungen. Wie bereits in der Studie MCP-103-202 durfte eine Vorbehandlung nur für laut Studienprotokoll erlaubte Arzneimittel³⁰ 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, NSAR³¹ ge-</p>

²⁸ Das Anwendungsverbot in der Studie MCP-103-202 ist identisch mit den Einschränkungen in der Studie MCP-103-302.

²⁹ Ballaststoffe und Quellmittel sowie Antidepressiva; nur erlaubt, falls sie 30 Tage vor der ersten Dosis der Studienmedikation in stabiler Dosierung gegeben wurden.

³⁰ 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).

³¹ Nichtsteroidale Antirheumatika

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Begründung:</p> <p>Almirall Hermal hat im Dossier darauf hingewiesen, dass NSAIDs und Paracetamol nicht für RDS-O bedingte Schmerzen eingesetzt werden durften: <i>„Anilide und NSAIDs durften bei Bedarf eingenommen werden, falls die Schmerzen nicht RDS-O abhängig waren“</i> (S. 25, Modul 4). Trotzdem vertritt Almirall Hermal die Position, dass eine Einnahme dieser Arzneimittel zu einer Reduktion von abdominalen Schmerzen führen kann. Bei Aniliden und NSAIDs handelt es sich um systemisch wirksame Arzneimittel. Bei der Einnahme solcher Arzneimittel kommt es demnach zu einer Schmerzlinderung, die nicht lokal auf einen Bereich eingeschränkt ist. Würde beispielsweise das Arzneimittel gegen Kopfschmerzen angewendet werden, würde gleichzeitig eine Wirkung auf die abdominalen Schmerzen erzielt werden. Diesbezüglich hat die EMA im Verlauf der Zulassung eine Subgruppenanalyse zu NSAID-behandelter Patienten gefordert, um eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch die Einnahme dieser Schmerzmittel zu identifizieren. In dieser Analyse wurden „Patienten mit NSAID + Linaclotid“ versus „Patienten mit NSAID + Placebo“ verglichen. Es konnte analog zu der</p>	<p>gen 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 Cholinomimetika³², Gallensäurebinder, orale und parenterale Antibiotika³³, Barbiturate, orale oder parenterale Glukokortikoide³⁴, 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 Bisacodyl³⁵, zur Verfügung. (TG, S. 6f.)</p> <p><u>Studie LIN-MD-31</u></p> <p>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. (TG, S. 7)</p>

³² Inhalatives Ipratropium, Tiotropium sowie intraokuläre Cholinomimetika (z. B. Pilocarpin) waren erlaubt.

³³ Orale Antibiotika bis zu 10 Tagen als Standardtherapie waren erlaubt.

³⁴ Eine orale Gabe von Glukokortikoiden über 10 Tage oder eine Injektion waren erlaubt.

³⁵ Anwendung erlaubt, falls seit dem letzten Stuhlgang mindestens 72 Stunden zurücklagen oder die Symptome unerträglich waren.

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gesamten Studienpopulation eine Überlegenheit von Linaclotid versus Placebo nachgewiesen werden. Die beschriebene Anfrage der EMA deutet daraufhin, dass die Einnahme von NSAIDs bei RDS-O-Patienten, auch wenn nicht gegen die Symptome des RDS, voraussichtlich eine Wirksamkeit gegen RDS-bedingte Schmerzen haben kann [24].</p> <p>Die Erkrankung des mittelschweres bis schweres RDS korreliert mit psychischen Beeinträchtigungen (siehe Tabelle 3-3, Modul 3 des Dossiers [25] [18]). Antidepressiva werden laut S3-Leitlinie und IQWiG Gesundheitsinformation zur Behandlung des RDS bei Patienten empfohlen [1, 4]. Wie andere Arzneimittel, die für die Behandlung des RDS empfohlen werden, muss der Nutzen der Antidepressiva bei jedem Patienten individuell beurteilt werden. Bei Patienten, die vor Einschluss der Studie den Gebrauch von Antidepressiva berichten, kann davon ausgegangen werden, dass diese Therapie auch zu einer Linderung der RDS-Symptomatik führen wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Es ergeben sich keine Mängel durch die Berücksichtigung von NSAIDs und Antidepressiva (Trizyklischen Antidepressiva, SSRI).</p>	<p>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.</p> <p>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. (TG, S. 4)</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 17	<p>Stellungnahme:</p> <p>12. In Bezug auf die Berechnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind Modul 3 und 4 getrennt zu betrachten.</p> <p>Aussage des IQWiG:</p> <p>„Ebenfalls nicht nachvollziehbar ist, dass der pU bei der Berechnung der Begleitmedikationen osmotisch wirkende Laxanzien berücksichtigt. Zum einen benennt er sie nicht bei der Charakterisierung der Interventionen in der Tabelle 4-12 (Modul 4). Zum anderen war der Einsatz auch dieser Medikamente im Laufe der Studie weitgehend untersagt.“</p> <p>Begründung:</p> <p>Das IQWiG berücksichtigt sowohl die Darstellung der symptomorientierten Behandlung aus Modul 4 (Tabelle 4-12) als auch aus Modul 3 (Tabelle 3-4). Almirall Hermal hat jedoch klar zwischen der in den Studien erfüllten zweckmäßigen Vergleichstherapie (für jedes Symptom stand mindestens ein Arzneimittel zur Verfügung) und der Kostendarstellung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Versorgungssituation in Deutschland, Therapieempfehlungen aus Leitlinien) unterschieden. In Tabelle 4-12 wurden die Arzneimittel aufgelistet, die tatsächlich während der Studien angewendet wurden. In Tabelle 3-4 wurden alle Arzneimittel aufgelistet, die entweder für RDS oder ein Symptom des RDS zugelassen sind und/oder laut</p>	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>S3-Leitlinie und IQWiG Gesundheitsinformation empfohlen werden [1, 4]. Almirall Hermal weist in Modul 3 Abschnitt 3.3 in jeder Tabelle bezüglich der Kosten (Tabelle 3-9 – Tabelle 3-13 und Tabelle 3-18) darauf hin, dass nicht alle Arzneimittel als individuelle symptomorientierte Behandlung während der Studie erlaubt waren und nimmt eine Unterteilung der Arzneimittel entsprechend folgendem Passus vor: „Während der zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogenen Studien nicht als Medikation entsprechend ISB erlaubt, jedoch laut S3 Leitlinie und IQWiG Gesundheitsinformation empfohlen“. Somit wurde die Darstellung der zweckmäßigen Vergleichstherapie transparent und klar im Dossier wiedergegeben.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Darstellung der osmotisch wirkenden Laxantien in Modul 3 ist nicht mangelhaft. Für die Kostendarstellung sind neben den Studienmedikationen alle relevanten im Versorgungskontext vorkommenden Arzneimittel zu berücksichtigen.</p>	<p>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. [...]Angesichts der anticholinergen Wirkkomponente trizyklischer</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Antidepressiva, wie z. B. Amitriptylin und Imipramin, wird eine Anwendung dieser Wirkstoffgruppe beim Reizdarmsyndrom vom Obstipationstyp nicht empfohlen ¹ . Daher besteht keine gesicherte medizinische Argumentationsgrundlage, welche die Kostendarstellung rechtfertigt. Somit finden diese Arzneimittel bei der Ermittlung der anfallenden Therapiekosten keine Berücksichtigung. (TG, S. 10)
S. 24	<p>Stellungnahme:</p> <p>13. Eine „flexible“ symptomorientierte Behandlung ist nicht Teil der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Aussage des IQWiG:</p> <p>„(...) eine Unsicherheit besteht, ob eine symptomorientierte Behandlung (...) flexibel war.“</p> <p>Begründung:</p> <p>Durch diese Aussage wird die Vorgabe der zweckmäßigen Vergleichstherapie laut G-BA modifiziert. Der G-BA legt lediglich eine symptomorientierte Behandlung ohne jegliche Einschränkung auf spezifische Medikamente und ohne ein Ausmaß an Flexibilität fest. Almirall Hermal interpretiert „symptomorientiert“ nicht mit der Notwendigkeit einer flexiblen Symptombehandlung. Eine flexible Behandlung der Patienten entspricht nicht den Leitlinien zur adäqua-</p>	<p>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 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</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ten Durchführung klinischer Studien zu RDS und würde zu einer hohen Verzerrung der Studienergebnisse führen.	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. (TG, S. 7f.)
S.25	<p>Stellungnahme:</p> <p>14. Almirall Hermal hat eine Charakterisierung der Patienten in Modul 4 dargestellt.</p> <p>Aussage des IQWiG:</p> <p>„Es sei jedoch darauf hinzuweisen, dass der pU in Modul 4 des Dossiers keine Charakterisierung der Patienten, die in die von ihm vorgelegten Studien eingeschlossen wurden, vorlegt.“</p> <p>Begründung:</p> <p>Almirall Hermal hat eine Charakterisierung der Patienten in Modul 4 dargestellt (Tabelle 4-13, S. 59).</p> <p>Folgende Tabelle zeigt eine detaillierte Übersicht der Studienpopu-</p>	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																													
	<p>lation der Studie MCP-103-302 sowie Lin-MD-31:</p> <table border="1" data-bbox="277 560 1160 1098"> <thead> <tr> <th data-bbox="277 560 577 608">Charakteristik</th> <th colspan="2" data-bbox="584 560 875 608">MCP-103-302</th> <th colspan="2" data-bbox="882 560 1160 608">Lin-MD-31</th> </tr> <tr> <td data-bbox="277 612 577 699">Safety Population</td> <td data-bbox="584 612 725 699">Pbo (N=403)</td> <td data-bbox="732 612 875 699">Lin (N= 401)</td> <td data-bbox="882 612 1023 699">Pbo (N=396)</td> <td data-bbox="1030 612 1160 699">Lin (N= 406)</td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="277 703 577 746">Alter MW (SD)</td> <td data-bbox="584 703 725 746">44 (13,4)</td> <td data-bbox="732 703 875 746">44,6 (13,1)</td> <td data-bbox="882 703 1023 746">43,7 (12,9)</td> <td data-bbox="1030 703 1160 746">43,3 (12,7)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 751 577 837">Geschlecht weiblich n (%)</td> <td data-bbox="584 751 725 837">352 (87,3)</td> <td data-bbox="732 751 875 837">368 (91,8)</td> <td data-bbox="882 751 1023 837">358 (90,4)</td> <td data-bbox="1030 751 1160 837">368 (90,6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 842 577 885">Kaukasier n (%)</td> <td data-bbox="584 842 725 885">311 (77,2)</td> <td data-bbox="732 842 875 885">316 (78,8)</td> <td data-bbox="882 842 1023 885">302 (76,3)</td> <td data-bbox="1030 842 1160 885">315 (77,6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 890 577 970">Ethnie n (%) (Not Hispanic)</td> <td data-bbox="584 890 725 970">365 (90,6)</td> <td data-bbox="732 890 875 970">358 (89,3)</td> <td data-bbox="882 890 1023 970">339 (85,6)</td> <td data-bbox="1030 890 1160 970">350 (86,2)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 975 577 1018">Gewicht in kg MW (SD)</td> <td data-bbox="584 975 725 1018">76,4 (18,4)</td> <td data-bbox="732 975 875 1018">75,5 (18,1)</td> <td data-bbox="882 975 1023 1018">74,6 (18,3)</td> <td data-bbox="1030 975 1160 1018">77,2 (18,8)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1023 577 1066">Größe cm MW (SD)</td> <td data-bbox="584 1023 725 1066">165,8 (7,8)</td> <td data-bbox="732 1023 875 1066">164,7 (7,9)</td> <td data-bbox="882 1023 1023 1066">164,3 (8,3)</td> <td data-bbox="1030 1023 1160 1066">165,2 (8,3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1070 577 1098">BMI kg/m² MW (SD)</td> <td data-bbox="584 1070 725 1098">27,7 (6,2)</td> <td data-bbox="732 1070 875 1098">27,8 (5,9)</td> <td data-bbox="882 1070 1023 1098">27,6 (6,2)</td> <td data-bbox="1030 1070 1160 1098">28,3 (6,4)</td> </tr> </tbody> </table>	Charakteristik	MCP-103-302		Lin-MD-31		Safety Population	Pbo (N=403)	Lin (N= 401)	Pbo (N=396)	Lin (N= 406)	Alter MW (SD)	44 (13,4)	44,6 (13,1)	43,7 (12,9)	43,3 (12,7)	Geschlecht weiblich n (%)	352 (87,3)	368 (91,8)	358 (90,4)	368 (90,6)	Kaukasier n (%)	311 (77,2)	316 (78,8)	302 (76,3)	315 (77,6)	Ethnie n (%) (Not Hispanic)	365 (90,6)	358 (89,3)	339 (85,6)	350 (86,2)	Gewicht in kg MW (SD)	76,4 (18,4)	75,5 (18,1)	74,6 (18,3)	77,2 (18,8)	Größe cm MW (SD)	165,8 (7,8)	164,7 (7,9)	164,3 (8,3)	165,2 (8,3)	BMI kg/m ² MW (SD)	27,7 (6,2)	27,8 (5,9)	27,6 (6,2)	28,3 (6,4)	
Charakteristik	MCP-103-302		Lin-MD-31																																												
Safety Population	Pbo (N=403)	Lin (N= 401)	Pbo (N=396)	Lin (N= 406)																																											
Alter MW (SD)	44 (13,4)	44,6 (13,1)	43,7 (12,9)	43,3 (12,7)																																											
Geschlecht weiblich n (%)	352 (87,3)	368 (91,8)	358 (90,4)	368 (90,6)																																											
Kaukasier n (%)	311 (77,2)	316 (78,8)	302 (76,3)	315 (77,6)																																											
Ethnie n (%) (Not Hispanic)	365 (90,6)	358 (89,3)	339 (85,6)	350 (86,2)																																											
Gewicht in kg MW (SD)	76,4 (18,4)	75,5 (18,1)	74,6 (18,3)	77,2 (18,8)																																											
Größe cm MW (SD)	165,8 (7,8)	164,7 (7,9)	164,3 (8,3)	165,2 (8,3)																																											
BMI kg/m ² MW (SD)	27,7 (6,2)	27,8 (5,9)	27,6 (6,2)	28,3 (6,4)																																											
S.27	<p>Stellungnahme:</p> <p>15. Die Symptome wie Schmerzen und Regulation der Darmfunktion sind patientenrelevante Endpunkte.</p> <p>Aussage des IQWiG:</p> <p>„Für die Indikation RDS-O und die gleichzeitige Wirkung auf mehrere Symptome wie Schmerzen und Regulation der Darmfunktion ist derzeit kein anderes Arzneimittel zugelassen.“</p>	<p>Für die Behandlung des Reizdarmsyndroms grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pflanzliche Quellmittel: Indische Flohsamenschalen - Spasmolytika: Butylscopolaminiumbromid, Mebeverinhydrochlorid 																																													

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Begründung:</p> <p>Das IQWiG stimmt Almirall Hermal zu, dass kein anderes Arzneimittel für die Indikation RDS mit Obstipation zugelassen ist. Außerdem beschreibt das IQWiG die Wirkung von Linaclotid als die „gleichzeitige Wirkung auf mehrere Symptome wie Schmerzen und Regulation der Darmfunktion“. Das IQWiG beurteilt demnach Symptome wie Schmerzen und die Regulation der Darmfunktion als patientenrelevante Endpunkte.</p>	<p>- Kombinationen pflanzlicher Wirkstoffe (z. B. Iberogast®) (TG, S. 4)</p> <p>Zur gezielten bedarfs- und symptomorientierten Behandlung von Beschwerden wie Obstipation, Blähungen, Krämpfe, Schmerzen kann eine Anwendung der unter 1. genannten Wirkstoffe erforderlich sein. (TG, S. 4)</p> <p>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 allge-</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		meinen Lebensführung bilden. (TG, S. 5)
S. 28	<p>Stellungnahme:</p> <p>16. Zur Berechnung der Patienten mit Zusatznutzen stellt die Responder-Rate die bestmögliche Evidenz dar.</p> <p>Aussage des IQWiG:</p> <p>„Die Responderrate in dem Arm, der Linaclotid erhalten hat, stellt allerdings die Response unter Studienbedingungen dar. Das bedeutet, dass die Patienten nicht explizit eine Ernährungsberatung erhalten haben und dass ggf. notwendige Begleitmedikation zur Behandlung der Symptome der Erkrankung in großem Umfang nicht gegeben bzw. nicht angepasst werden durfte. Deshalb ist die Responderrate für die Abschätzung, wie viele Patienten unter Bedingungen des Behandlungsalltags eine Response haben, mit Unsicherheit behaftet. Mangels anderer Informationen wird dies hier nur diskutiert.(...) Der Anteil der Responder, also der Patienten, die eine Dauerbehandlung mit Linaclotid erhalten, könnte im Verhältnis zu den Non-Respondern deutlich höher als auch deutlich niedriger ausfallen.“</p>	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Begründung:</p> <p>Almirall Hermal merkt an, dass es sich bei Linaclotid um einen neuen Wirkstoff handelt, der im November 2012 zugelassen wurde und seit Mai 2013 in der Lauertaxe gelistet ist. Daten aus dem Behandlungsalltag können demnach nicht vorliegen.</p> <p>Die Studienteilnehmer leiden seit durchschnittlich 13 Jahren an einem mittelschwerem bis schwerem RDS-O. Diese Patienten haben in zahlreichen Arzt-Patienten-Kontakten Ihre Symptomatik beraten und individuelle Therapieoptionen erprobt. Die Responderraten der primären Endpunkte geben an, für welche der beschriebenen Patienten eine Therapie mit Linaclotid eine Verbesserung der RDS-Symptomatik bewirkt. Die Responderraten liefern in diesem Zusammenhang die bestmögliche Evidenz.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die in Modul 3 dargestellten Responderraten sind für die Abschätzung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen zu berücksichtigen.</p>	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.27 S.28	<p>Stellungnahme:</p> <p>17. Prävalenz und Inzidenz.</p> <p>Aussage des IQWiG:</p> <p>Insgesamt ist die Herleitung der Größe der Zielpopulation nachvollziehbar und angesichts der Datenlage angemessen.</p> <p>„Der pU hat aber keine Unsicherheit bei der Berechnung berücksichtigt. Daher wird jeweils eine Unsicherheit von $\pm 10\%$ bei den Schritten Bestimmung der Prävalenz des RDS und Anteil mittelschwerer und schwerer Verläufe unter den Betroffenen angenommen. Weiterhin werden die Werte für den Anteil des RDS-O aus der Publikation von Hungin et al. als unterer und oberer Wert einer Spanne angesetzt.</p> <p>Darüber hinaus ist kritisch anzumerken, dass weder in Drossman et al. noch in Layer et al. eine Quelle für die Anteile nach Schweregraden genannt werden. Für Drossman et al. ist auch die Frage zu diskutieren, ob die Einschätzung der Autoren auf Deutschland übertragbar ist.“</p>	<p>Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV): ca. 394 000 - 838 000 Patienten</p> <p>Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.</p> <p>Für eine Behandlung mit Linaclotid kommen gemäß Zulassung Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Reizdarmsyndrom mit Obstipation (RDS-O) in Frage.</p> <p>Berechnungsgrundlage zur Ermittlung der Größe dieser Patientengruppe ist gemäß einer Publikation aus dem Jahr 2003³⁶ eine für die deutsche Bevölkerung evaluierte Gesamtprävalenz des Reizdarmsyndroms von ca. 7 %. Ausgehend von rund 58 673 000 in der gesetzlichen Krankenversicherung versicherten Erwachsenen³⁷ sind etwa 4 107 000 Versicherte von einem Reizdarmsyndrom betroffen. Differenziert nach dem Subtypen RDS-O finden sich in der Studie¹⁸ Häufigkeitsanteile, welche in Abhängigkeit von der Erhebungsform zwischen 16 % (Rom-II-Klassifikation) und 34 % (Selbsteinschätzung der Befragten mit RDS) schwanken. Basie-</p>

³⁶ 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.

³⁷ Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE-Bund) (2012): GKV-Mitglieder und mitversicherte Familienangehörige. [Zugriff: 18.12.2012]. URL: <http://www.gbe-bund.de/>.

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Begründung:</p> <p>Das IQWiG beschreibt auf seiner am 01.08.2013 aktualisierten Internetseite Gesundheitsinformation.de das Reizdarmsyndrom. Es nennt eine Prävalenzrate von 14 von 100 Frauen und 9 von 100 Männern (wenn leichte Formen des RDS dazu gezählt werden). Eine Inzidenzrate nennt das IQWiG nicht [26].</p> <p>Die vom IQWiG berechnete Unsicherheit von $\pm 10\%$ basiert somit auf eigener Schätzung ohne Nennung einer Quelle. Die von Almirall Hermal dargestellte Evidenz stellt somit die bestmögliche Evidenz dar.</p> <p>Drossman et al. veröffentlichten einen <i>Rome Foundation Working Report</i> mit dem Ziel, den Stand der aktuellen Forschung zum Konzept der RDS-Schweregrade zusammen zu fassen, einen Konsens zum Verständnis des Konzeptes herzustellen und entsprechende Empfehlungen für Forschung und klinische Versorgung abzugeben. Sie identifizierten 14 Publikationen, in denen RDS-Schweregrade gemessen wurden. Die Zusammenfassung dieser Publikationen ergab die Einteilung der Schweregrade in leicht (~ 40 %), mittelschwer (~ 35 %) und schwer (~ 25 %). Zusammen ergeben die</p>	<p>rend auf dieser Schwankungsbreite liegt somit ein Reizdarmsyndrom mit Obstipation bei ca. 657 000 bis 1 396 000 Patienten vor.</p> <p>Da Linaclotid zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer Erkrankungsgrade zugelassen ist, muss darüber hinaus der von diesen Schweregraden umfasste Patientenanteil ermittelt werden. Gemäß Literaturangaben³⁸ 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.</p>

³⁸ 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.

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Schweregrade mittelschweres und schweres RDS, wie im Dossier dargestellt, 60 % [25].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die von Almirall Hermal dargestellten Populationsanteile in Bezug auf die Verteilung der RDS-Schweregrade beruhen auf der Grundlage der bestverfügbaren Evidenz.</p>	
S.29 S.30	<p>Stellungnahme:</p> <p>18. Die Darstellung der Behandlungsdauer für die einzelnen symptomorientierten Therapieoptionen sind entsprechend Modul 3 zu berücksichtigen.</p> <p>Aussage des IQWiG:</p> <p>„Die Behandlungsdauer für einzelne symptomorientierte Therapieoptionen ist nicht immer nachvollziehbar, auch wenn beispielsweise die vorherrschende Expertenmeinung sagt, dass man Laxanzien nach 3 Tagen Stuhlkarenz einsetzen kann.“</p> <p>Begründung:</p> <p>Almirall Hermal hat eine nahezu einheitliche Behandlungsdauer für Linaclotid und die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie gewählt, falls laut Fachinformation keine Einschränkungen zur Einnahme angegeben waren. Dieses Vorgehen ist erforderlich, um</p>	<p>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. (TG, S. 10)</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	eine Vergleichbarkeit der Kosten zu ermöglichen. Sowohl Linaclotid als auch die Arzneimittel der symptomorientierten Behandlung können auch für kürzere Perioden je nach aktuellem Befinden des Patienten (siehe Punkt 4 der spezifischen Anmerkungen) eingesetzt werden. Nur durch eine einheitliche Behandlungsdauer der unterschiedlichen Therapieoptionen kann eine Vergleichbarkeit erreicht werden.	
S.15	<p>Stellungnahme:</p> <p>19. Es gibt keine „etablierte“ Therapie für RDS-Patienten. Weiterhin plädiert das IQWiG für die Übernahme eines Störfaktors in die Studien, um geeignete Studien für die frühe Nutzenbewertung zu erhalten. Dies ist nicht mit der Durchführung klinischer Studien zu RDS vereinbar und nicht Vorgabe der zweckmäßigen Vergleichstherapie laut G-BA.</p> <p>Aussage des IQWiG:</p> <p>„Die Zulassungsunterlagen zu Linaclotid beschreiben darüber hinaus explizit, dass der Einfluss einer Ernährungsumstellung auf die Studienergebnisse gering gehalten werden sollte, um eine Verzerrung der Ergebnisse zu vermeiden. Ein solches Vorgehen ist aber für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber einer etablierten (zweckmäßigen) Vergleichstherapie nicht zielführend.“</p> <p>Begründung:</p>	<p>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 ent-</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das IQWiG spricht von einer „etablierten“ zweckmäßigen Vergleichstherapie, was im Sinne von Kriterium 4 gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO: als allgemein anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gesehen werden kann. „Etabliert“ impliziert also, dass ein <u>einheitliches, evidenzbasiertes Ernährungsmodell</u> für RDS-O-Patienten vorliegt. Laut S3-Leitlinie gibt es allerdings keine generellen Ernährungs- und Lebensstil-Empfehlungen beim Reizdarmsyndrom, der Patient kann aber Ernährungs- und Verhaltensvorgaben erhalten [1]. Demnach gibt es keine einheitliche, für alle Patienten passende RDS-O-Diät bzw. keine einheitlichen Ernährungsempfehlungen [18]. Die Einschätzung, dass die Ernährungsumstellung „etabliert“ ist, ist nicht zutreffend.</p> <p>Das in den Phase-III-Studien angewendete Einschlusskriterium zu Lebensstiländerungen ermöglichte, einen Bias auf die Studienergebnisse durch mögliche Kurzzeiteffekte einer anderen Ernährung oder Lebensweise auszuschließen. Dieses Vorgehen wird auch in der EMA Guideline gefordert [8].</p> <p>In der Phase-IIb Studie (MCP-103-202) war es den Patienten hingegen erlaubt, ihre Ernährung und ihren Lebensstil während der Studie an ihre auftretenden Symptome anzupassen. Alle drei Studien haben gleichgerichtete Ergebnisse und weisen einen Zusatznutzen gegenüber der symptomorientierten Behandlung auf (siehe Modul 4 des Nutzendossiers von Linaclotid). Somit sind die Ergeb-</p>	<p>halten. (TG, S. 4)</p> <p>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 Erkrankungshistorie, 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. (TG, S. 8)</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nisse der Studien unabhängig von dem beschriebenen Einschlusskriterium. Es kann weiterhin davon ausgegangen werden, dass Patienten mit einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von 13 Jahren (bzw. einer medianen Erkrankungsdauer von 9,3 Jahren) und der Diagnose eines mittelschweren bis schweren RDS-O eine ärztliche Beratung zur Ernährungsumstellung erfahren haben.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie von Linaclotid darf nicht als etabliert betrachtet werden.</p> <p>Das Einschlusskriterium zu Lebensstiländerungen hat keinen Einfluss auf die Ergebnisse zur Effektivität von Linaclotid und somit keinen Einfluss auf die Nutzenbewertung.</p>	
S.22 S.23	<p>Stellungnahme:</p> <p>20. Die Präsentation der klinischen Studien zur Effektivität von Linaclotid im Dossier ist vollständig.</p> <p>Aussage des IQWiG:</p> <p>„Die Angabe des pU, dass Studien, in denen die Zuteilung in einem anderen Verhältnis als 1:1 für die Bewertung nicht relevant sind, ist nicht nachvollziehbar.“</p> <p>„Es erscheint daher nicht sinnvoll, das Einschlusskriterium zur Di-</p>	<p>Prinzipiell erscheint es nachvollziehbar, dass zum Zeitpunkt der frühen Nutzenbewertung kein anderer pharmazeutischer Unternehmer als Almirall Hermal Studien zu Linaclotid hätte durchführen können. Dies rechtfertigt aber nicht das für die Literaturrecherche gewählte Kriterium einer 1:1 Zuteilung der Patienten. Der G-BA erkennt an, dass ein Verzicht auf die Einschränkung vermutlich nicht zu einem anderen Ergebnis geführt hätte, kann dies aber mangels Vorlage einer erweiterten Literaturrecherche weder verifi-</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>agnose zur Studienauswahl derart eng zu fassen, wie es der pU vorgenommen hat. Es wären stattdessen die Kriterien in einzelnen Studien zu prüfen und alle Studien in Abhängigkeit von der Eignung der Kriterien begründet ein- oder auszuschließen.</p> <p>An dieser Stelle ist auch zu erwähnen, dass 2 von 3 vom pU eingeschlossenen Studien (MCP-103-302 und LIN-MD-31) Patienten rekrutierten, die in Bezug auf Obstipation modifizierten ROM-II-Kriterien entsprachen und damit den eigenen strikten Vorgaben des pU zum Einschlusskriterium E4 prinzipiell nicht entsprechen.“</p> <p>Begründung:</p> <p>Almirall Hermal hat das Verhältnis 1:1 gewählt, da dies dem Design der klinischen Studien zum Nachweis der Effektivität von Linaclotid entsprach. Kein anderer pharmazeutischer Hersteller hatte zu dem Zeitpunkt der Dossiererstellung die Möglichkeit, klinische Studien mit Linaclotid durchzuführen. Die Einschränkung führte nicht zu einem veränderten Studienpool. Die Präsentation der Daten war vollständig.</p> <p>Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung</p> <p>Das IQWiG argumentiert, dass durch die Festlegung auf ROM-II-Kriterien Patienten aus den Phase-III-Studien dem Einschlusskriterium 4 nicht mehr entsprechen. Diese Meinung teilt Almirall Hermal nicht. Die Angabe „ROM-II-Kriterien“ beinhaltet sowohl modifizierte</p>	<p>zieren noch falsifizieren.</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>als auch nicht-modifizierte Kriterien.</p> <p>Alle Studien erfüllen die Einschlusskriterien und sind für die frühe Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p>	
	<p>Stellungnahme zu</p> <p>Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V</p> <p>Vorgang: 2013-05-01-D-065 Linaclotid</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Der G-BA legt nach Anwendung des Kriteriums 2 gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO „ärztliche Beratung“ fest 2. Eine Therapie des RDS-O, die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, ist nicht angezeigt 3. Für das Anwendungsgebiet RDS mit Obstipation ist kein Arzneimittel in Deutschland zugelassen. Somit können nur Arzneimittel, die für RDS bzw. für ein Symptom des RDS zugelassen sind oder nach Leitlinien zur Behandlung des RDS empfohlen sind, für die zweckmäßige Vergleichsthera- 	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>pie herangezogen werden.</p> <p>4. Die Extraktion der relevanten Angaben aus Leitlinien, systematischen Reviews, Metaanalysen und HTA-Berichten des G-BA ist unvollständig.</p>	
S. 2	<p>Stellungnahme:</p> <p>1. Der G-BA legt nach Anwendung des Kriteriums 2 gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO „ärztliche Beratung“ fest</p> <p>Aussage des G-BA: „Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO (...)</p> <p>2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein: Ärztliche Beratung“</p> <p>Begründung: Im G-BA Beratungsgespräch wurde auch die nicht-medikamentöse Behandlung der „Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung“ thematisiert. Der G-BA nennt sie in Kriterium 2 gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO: „ärztliche Beratung“. Diese erfolgt im Arzt-Patientenkontakt und wird im Rahmen der ärztlichen Beratung ohne gesonderte Ziffer des einheitlichen Bewertungsmaßstabs EBM er-</p>	<p>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. (TG, S. 4)</p> <p>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. (TG, S. 10)</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bracht und abgerechnet [27]. Die „Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung“ bei der Diagnose und Therapie des Reizdarmsyndroms unterscheidet sich somit von der Ernährungsberatung gemäß § 20 oder § 43 SGB V. In beiden letzteren Fällen erfolgt eine Kostenerstattung oder Bezuschussung auf Antrag bei der Krankenkasse.	
S. 2	<p>Stellungnahme:</p> <p>2. Eine Therapie des RDS-O, die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, ist nicht angezeigt</p> <p>Aussage des G-BA:</p> <p>„[...]vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat“. Dieses Kriterium wurde als „nicht angezeigt“ vermerkt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Es besteht keine einheitliche Therapieempfehlung für RDS-O, da jeder Patient eine individuelle, symptomorientierte Behandlung benötigt. Der G-BA wählte bei der Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine rein deskriptive Formulierung, da eine Festlegung bei diesem individuell verlaufenden und schwer zu therapierenden Krankheitsbild schwer abzuleiten ist. Gemäß S3-Leitlinie sind allgemeine symptomabhängige Verfahren (Ernährungsumstellung, Psychotherapie) und die gezielte symptomorientierte The-</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Die Psychotherapie kommt nicht als zweckmäßige Vergleichsthera-</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>rapie zur Behandlung des RDS-O verfügbar [1]. Insgesamt hat die Behandlung einen probatorischen, stark individuellen Charakter, so dass Arzneimittel zur Behandlung des RDS nur bei einzelnen Patienten eine zufriedenstellende Wirksamkeit zeigen. Aus diesem Grund gibt es keine einheitliche Therapieempfehlung, die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Bisher gibt es keine „etablierte“ Therapieoption für RDS-O. Daher sind alle Arzneimittel, die Almirall Hermal in Modul 3 Abschnitt 3.3 angegeben hat, für die zweckmäßige Vergleichstherapie zu berücksichtigen, da sie grundsätzlich im Anwendungsgebiet liegen. Entweder sind sie für RDS zugelassen, oder für ein Symptom des RDS-O zugelassen oder sind laut IQWiG Gesundheitsinformation bzw. S3-Leitlinie für die Therapie der RDS-Symptomatik empfohlen [1, 4].</p>	<p>pie 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. (TG, S. 4)</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		an dem beim einzelnen Patienten ausgebildeten Symptomkomplex orientierter symptomatischer Therapieansatz empfohlen, dessen Grundlage entsprechende Empfehlungen zur Ernährung und allgemeinen Lebensführung bilden. (TG, S. 5)
S.3	<p>Stellungnahme:</p> <p>3. Für das Anwendungsgebiet RDS mit Obstipation ist kein Arzneimittel in Deutschland zugelassen. Somit können nur Arzneimittel, die für RDS bzw. für ein Symptom des RDS zugelassen sind oder nach Leitlinien zur Behandlung des RDS empfohlen sind, für die zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen werden.</p> <p>Aussage des G-BA: „Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet (...) Mebeverin (...) Butylscopolamin (...) Flohsamenschalen (...) Kombination pflanzlicher Wirkstoffe (...) Indikation für die Recherche: Reizdarmsyndrom mit Obstipation“</p> <p>Begründung: Almirall Hermal möchte zu diesen Angaben differenziert Stellung</p>	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nehmen:</p> <p>a. Der G-BA führt im Anschreiben zur Niederschrift aus: „Die Übersicht über die zugelassenen Arzneimittel im Anwendungsgebiet beruht auf einer Abfrage im Arzneimittel-Informationssystem für das Schlagwort „Reizdarmsyndrom“, entsprechend umfasst sie die in Deutschland zugelassenen Wirkstoffe“ [27]. Nach Prüfung dieser Suche hat Almirall Hermal festgestellt, dass die dargestellte Übersicht unvollständig ist. Die Suche muss die Synonyme des Reizdarmsyndroms „Reizkolon“, „Reizdarm“ und „Colon Irritable“ beinhalten.</p> <p>b. Der G-BA bezieht sich auf das Anwendungsgebiet von Linaclotid und benennt ausschließlich Arzneimittel, die im Anwendungsgebiet von Linaclotid zugelassen sind. Allerdings sind alle Arzneimittel, die der G-BA aufführt, für Reizdarmsyndrom ohne Einschränkung auf den Obstipationstyp zugelassen. Laut 5. Kapitel § 6 VerfO soll die Vergleichstherapie grundsätzlich eine Zulassung im Anwendungsgebiet haben. Somit sind auch Arzneimittel zu berücksichtigen, die für ein Symptom des RDS-O angewendet wird.</p> <p>c. Der G-BA hat im Beratungsgespräch folgende zweckmäßige</p>	<p>Für die Behandlung des Reizdarmsyndroms grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pflanzliche Quellmittel: Indische Flohsamenschalen - Spasmolytika: Butylscopolaminiumbromid, Mebeverinhydrochlorid - Kombinationen pflanzlicher Wirkstoffe (z. B. Iberogast®) (TG, S. 4) <p>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</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vergleichstherapie festgelegt: „<i>Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie die symptomorientierte Behandlung (Obstipation, Blähungen, Krämpfe, Schmerzen)</i>“ [10]. Diese deskriptive Formulierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie impliziert, dass auch Arzneimittel für die zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt werden sollten, die laut Leitlinien eingesetzt werden. Dieser Vorgehensweise folgt auch das IQWiG in der Nutzenbewertung von Linaclotid, das im Gegensatz zum G-BA Antidepressiva für die Berechnung der Kosten berücksichtigt. Antidepressiva sind nicht für RDS zugelassen, aber laut Leitlinien für die Behandlung im individuellen Fall empfohlen [1, 4, 5].</p> <p>d. Eine Inkonsistenz der Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen IQWiG und G-BA ergeben sich auch in der Berücksichtigung der OTC-Präparate. Das IQWiG schließt diese grundsätzlich für die Kostenberechnung aus: „<i>Allgemein gelten die Bedingungen zur Erstattung von Arzneimitteln. Damit können alle Arzneimittel, die nicht von der GKV erstattet werden (sogenannte OTC-Präparate), auch nicht zu Lasten der GKV berechnet werden, wenn sie nicht unter die Ausnahmetatbestände fallen.</i>“ (S. 29, IQWiG Nutzenbewertung) Die systematische Recherche des G-BA ergab allerdings neben Mebeverin ausschließlich OTC-Präparate (Butylscopolamin, Flosamenschalen, Kombination pflanzlicher Wirkstoffe), die er im Dokument zur zweckmäßigen</p>	<p>Wirkstoffe medizinisch erforderlich werden. (TG, S. 5)</p> <p>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. (TG, S. 5)</p> <p>Angesichts der anticholinergen Wirkkomponente trizyklischer Antidepressiva, wie z. B. Amitriptylin und Imipramin, wird eine Anwendung dieser Wirkstoffgruppe beim Reizdarmsyndrom vom Obstipationstyp nicht empfohlen¹. Daher besteht keine gesicherte medizinische Argumentationsgrundlage, welche die Kostendarstellung rechtfertigt. Somit finden diese Arzneimittel bei der Ermittlung der anfallenden Therapiekosten keine Berücksichtigung. (TG, S. 10)</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ßigen Vergleichstherapie aufführt (siehe hierzu auch Punkt 5 dieser Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Recherche des G-BA bezüglich der zugelassenen Arzneimittel im Anwendungsgebiet ist zu aktualisieren.</p> <p>Alle Arzneimittel, die Almirall Hermal in Modul 3 Abschnitt 3.3 angegeben hat, sind für die zweckmäßige Vergleichstherapie zu berücksichtigen, da sie grundsätzlich im Anwendungsgebiet liegen. Entweder sind sie für RDS zugelassen, oder für ein Symptom des RDS-O zugelassen oder sind laut IQWiG Gesundheitsinformation bzw. S3-Leitlinie für die Therapie der RDS-Symptomatik empfohlen [1, 4].</p>	<p>Arzneimittel zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung nicht zulässig. Daher entfällt die Kostenabbildung für diese Präparate. (TG, S. 10)</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>SBG V umfasst sind. Der Ausnahmetatbestand nach § 34 Absatz 1 Satz 2 kommt für diese in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zum Tragen. (TG, S. 5)</p> <p>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. (TG, S. 5)</p>
S. 4	<p>Stellungnahme:</p> <p>4. Die Extraktion der relevanten Angaben aus Leitlinien, systematischen Reviews, Metaanalysen und HTA-Berichten des G-BA ist unvollständig.</p> <p>Aussage des G-BA: „Eingeschlossen wurden systematische Reviews (bzw. auf syste-</p>	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
<p>matischen Reviews beruhende Leitlinien/HTA) zur Therapie des Reizdarmsyndroms mit Obstipation (RDS-O). Es wurden 9 Quellen eingeschlossen.“</p> <p>Begründung:</p> <p>Almirall Hermal hat die Quellen, die der G-BA nach einer systematischen Recherche eingeschlossen hat, durchsucht, um relevante Angaben zur symptomorientierten Behandlung (Obstipation, Blähungen, Krämpfe, Schmerzen) des RDS-O zu identifizieren. Dabei hat Almirall Hermal festgestellt, dass die Extraktion der relevanten Angaben des G-BA eine gewisse Unvollständigkeit aufweist. Im Folgenden werden die Zitate genannt, die der G-BA in seiner Darstellung <u>nicht</u> aufgeführt hat:</p>						
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="273 1015 604 1091">Quelle</th> <th data-bbox="604 1015 1155 1091">Fehlendes Zitat zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="273 1091 604 1388"> <p>Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DVGS), Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM). S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie.</p> </td> <td data-bbox="604 1091 1155 1388"> <p>[Evidenzgrad B, Empfehlungsstärke ↑, Konsens]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Phytopharmaka können zur Therapie von Blähungen/abdomineller Distension/Meteorismus/Flatulenz versucht werden. • Prucaloprid kann in therapierefraktären Fällen zur Therapie des RDS-O aufgrund der nachgewiesenen Effektivität </td> </tr> </tbody> </table>		Quelle	Fehlendes Zitat zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	<p>Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DVGS), Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM). S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie.</p>	<p>[Evidenzgrad B, Empfehlungsstärke ↑, Konsens]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Phytopharmaka können zur Therapie von Blähungen/abdomineller Distension/Meteorismus/Flatulenz versucht werden. • Prucaloprid kann in therapierefraktären Fällen zur Therapie des RDS-O aufgrund der nachgewiesenen Effektivität 	
Quelle	Fehlendes Zitat zur zweckmäßigen Vergleichstherapie					
<p>Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DVGS), Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM). S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie.</p>	<p>[Evidenzgrad B, Empfehlungsstärke ↑, Konsens]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Phytopharmaka können zur Therapie von Blähungen/abdomineller Distension/Meteorismus/Flatulenz versucht werden. • Prucaloprid kann in therapierefraktären Fällen zur Therapie des RDS-O aufgrund der nachgewiesenen Effektivität 					

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Stand: September 2009. Z Gastroenterol 2011; 49 237-93. (S. 277)</p> <p>bei chronischer Obstipation versucht werden.</p> <p>[Evidenzgrad A, Empfehlungsstärke ↑, Konsens]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Therapie mit dem nicht resorbierbaren Antibiotikum Rifaximin kann in therapierefraktären Fällen zur Behandlung von Blähungen/abdomineller Distension/Meteorismus/Flatulenz versucht werden. <p>[Evidenzgrad A, Empfehlungsstärke ↑↑, starker Konsens – Gründe für Abstufung: Eingeschränkte Anzahl und Qualität der metaanalytisierten Studien]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Psychotherapeutische Verfahren (darmbezogene Hypnose, kognitive Verhaltenstherapie, psychodynamische Therapie) sind zur Therapie des RDS effektiv und sollten in ein Therapiekonzept integriert werden. <p>[Evidenzgrad A, Empfehlungsstärke ↑, starker Konsens]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Vorliegen einer psychischen Komorbidität (Depression, Angststörung) können Antidepressiva verschrieben werden. <p>[Evidenzgrad B, Empfehlungsstärke ↑, Kon-</p>	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sens]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei RDS-Obstipation können Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) insbesondere bei im Vordergrund stehenden Schmerzen und/oder psychischer Komorbidität eingesetzt werden. <p>[Evidenzgrad B, Empfehlungsstärke ↓, Konsens]</p> <ul style="list-style-type: none"> • SSRI sollten eher nicht zur Behandlung von Blähungen/Meteorismus eingesetzt werden. <p>[Evidenzgrad A, Empfehlungsstärke ↓↓, Konsens]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei RDS vom Obstipationstyp sollen trizyklische Antidepressiva nicht verschrieben werden. <p>[Evidenzgrad A, Empfehlungsstärke ↑, starker Konsens]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trizyklische Antidepressiva zur Therapie der RDS-Symptome (Diarrhö, Schmerz) sollten unterhalb der üblichen Dosis für eine antidepressive Wirkung eingesetzt werden. 	
	<p>National Institute for Health and Clinical Excellence, National Collabo-</p> <ul style="list-style-type: none"> • Healthcare professionals should consider prescribing antispasmodic agents for people with IBS. These should be 	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>rating Cen-</p> <p>tre for Nursing and Supportive Care. Irritable bowel syndrome in adults: diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care.</p> <p>Stand: Februar 2008. London (UK): NICE, 2008 Clinical Guideline; no 61 (S. 38-39)</p> <ul style="list-style-type: none"> • taken as required, alongside dietary and lifestyle advice. • Healthcare professionals should consider tricyclic antidepressants (TCAs) * * as second-line treatment for people with IBS if laxatives, loperamide or antispasmodics have not helped. TCAs are primarily used for treatment of depression but are only recommended here for their analgesic effect. Treatment should be started at a low dose (5–10 mg equivalent of amitriptyline), which should be taken once at night and reviewed regularly. The dose may be increased, but does not usually need to exceed 30 mg. • Referral for psychological interventions (cognitive behavioural therapy [CBT], hypnotherapy and/or psychological therapy) should be considered for people with IBS who do not respond to pharmacological treatments after 12 months and who develop a continuing symptom profile (described as refractory IBS). • People with IBS who choose to try probiotics should be advised to take the product for at least 4 weeks while monitoring the effect. Probiotics should be 	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>taken at the dose recommended by the manufacturer.</p> <ul style="list-style-type: none"> If diet continues to be considered a major factor in a person's symptoms and they are following general lifestyle/dietary advice, they should be referred to a dietitian for advice and treatment, including single food avoidance and exclusion diets. Such advice should only be given by a dietitian. 	
	<p>McKenzie YA et al. British Dietetic Association evidence-based guidelines for the dietary management of irritable bowel syndrome in adults. J Hum Nutr Diet 2012; 25 (3): 260-74. (S. 263)</p>	<ul style="list-style-type: none"> For individuals with IBS and abdominal bloating, abdominal pain and/or flatulence, assess dietary intake of fermentable carbohydrates because there may be a benefit in reducing intake: D Where food is considered to be a trigger for IBS symptoms, particularly IBS-D, an elimination or empirical diet can be considered: D 	
	<p>Spiller R, Aziz, Q., Creed F, Emmanuel A, Houghton L, Hungin P, Jones R, Kumar D, Rubin G, Trudgill N., Whorwell P. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical</p>	<ul style="list-style-type: none"> First Line Therapy: Bloating with distension → Dietary manipulation Polyethylene glycols; Bloating without distension → Antispasmodic agents [Quality of Evidence: High, Strength of Recommendation: Definitive] First Line Therapy: Bloating with distension → Dietary manipulation Polyethylene glycols; Bloating without disten- 	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	management. Gut 2007; 56: 1770-98. (S. 1789)	sion → Antispasmodic agents [Quality of Evidence: High, Strength of Recommendation: Definitive]	
	Enck P, Junne F, Klosterhalfen S, Zipfel S, Martens U. Therapy options in irritable bowel syndrome. Eur J Gastroenterol Hepatol 2010; 22 (12): 1402-11. (S. 1410)	<ul style="list-style-type: none"> In case of clinical failure, or in case of severe IBS with substantial psychiatric comorbidity psychological testing should be done using established psychometric tools such as the hospital anxiety and depression scale [48], and patients with moderate or severe IBS should receive antidepressant drugs (SSRI for all, but TCA not for constipation-predominant IBS because of its side-effect profile), and those with mild psychotherapy options (relaxation techniques; CBT; hypnotherapy; PDT), whereas medical management (including the first-line therapies) may continue. 	
	Shen YH, Nahas R Complementary and alternative medicine for treatment of irritable bowel syndrome. Can Fam Physician 2009; 55 (2): 143-8	<ul style="list-style-type: none"> MAIN MESSAGE (...) Peppermint oil alleviates IBS symptoms, including abdominal pain. Probiotic trials show overall benefit for IBS but there is little evidence supporting the use of any specific strain. Hypnotherapy and cognitive-behavioural therapy are also effective therapeutic options for appropriate patients. Certain herbal formulas are supported by limited evidence, but safety is a potential concern. All interventions are supported by systematic 	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
	<table border="1" data-bbox="277 528 1153 839"> <tr> <td data-bbox="277 528 602 839"> <p>Shi J, Tong Y, Shen JG, Li HX</p> <p>Effectiveness and safety of herbal medicines in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. World Journal of Gastroenterology 2008; 14 (3):454-62.</p> </td> <td data-bbox="602 528 1153 839"> <p>reviews or meta-analyses.</p> <ul style="list-style-type: none"> Herbal medicines have therapeutic benefit in IBS, and adverse events are seldom reported in literature. Nevertheless, herbal medicines should be used with caution. It is necessary to conduct rigorous, well-designed clinical trials to evaluate their effectiveness and safety in the treatment of IBS. </td> </tr> </table> <p>Aus dieser Extraktion wird deutlich, dass neben</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mebeverin • Flohsamen • Kombinationen pflanzlicher Wirkstoffe und • Butylscopolamin <p>folgende Arzneimittel berücksichtigt werden müssen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Phytopharmaka • Probiotika • Prucaloprid • Antidepressiva 	<p>Shi J, Tong Y, Shen JG, Li HX</p> <p>Effectiveness and safety of herbal medicines in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. World Journal of Gastroenterology 2008; 14 (3):454-62.</p>	<p>reviews or meta-analyses.</p> <ul style="list-style-type: none"> Herbal medicines have therapeutic benefit in IBS, and adverse events are seldom reported in literature. Nevertheless, herbal medicines should be used with caution. It is necessary to conduct rigorous, well-designed clinical trials to evaluate their effectiveness and safety in the treatment of IBS. 	<p>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 Be-</p>
<p>Shi J, Tong Y, Shen JG, Li HX</p> <p>Effectiveness and safety of herbal medicines in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. World Journal of Gastroenterology 2008; 14 (3):454-62.</p>	<p>reviews or meta-analyses.</p> <ul style="list-style-type: none"> Herbal medicines have therapeutic benefit in IBS, and adverse events are seldom reported in literature. Nevertheless, herbal medicines should be used with caution. It is necessary to conduct rigorous, well-designed clinical trials to evaluate their effectiveness and safety in the treatment of IBS. 			

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusätzlich muss die</p> <ul style="list-style-type: none"> • Psychotherapie <p>berücksichtigt werden.</p>	<p>schwerdebildes 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 SGB V umfasst sind. Der Ausnahmetatbestand nach § 34 Absatz 1 Satz 2 kommt für diese in dem vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zum Tragen. (TG, S. 5)</p> <p>Angesichts der anticholinergen Wirkkomponente trizyklischer Antidepressiva, wie z. B. Amitriptylin und Imipramin, wird eine Anwendung dieser Wirkstoffgruppe beim Reizdarmsyndrom vom Obstipationstyp nicht empfohlen¹. Daher besteht keine gesicherte medizinische Argumentationsgrundlage, welche die Kostendarstellung rechtfertigt. Somit finden diese Arzneimittel bei der Ermittlung der anfallenden Therapiekosten keine Berücksichtigung. (TG, S. 10)</p> <p>Der in den Leitlinien teilweise empfohlene Einsatz anderer Antidepressiva, wie beispielsweise SSRI, erfolgt off label.</p> <p>Der Wirkstoff Prucaloprid (Resolor[®]) ist gemäß §§ 34 Abs. 1 S. 6, 92 Abs.1 S.2 Nr.6 SGB V i.V.m. § 13 Abs.1 Nr.3 Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) von der Versorgung ausgeschlossen ist. Danach</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Diese Schlussfolgerungen können nach Abgleich mit der IQWiG Gesundheitsinformation zu Reizdarmsyndrom bestätigt werden [4]:</p> <p>Statement zu Phytopharmaka des IQWiG: <i>„Pfefferminzöl soll die Darmmuskulatur entspannen (...) Es linderte die Beschwerden eines Reizdarmsyndroms bei etwa 4 von 10 Personen.“</i></p> <p>Statement zu Probiotika des IQWiG: <i>„Einige Studien liefern Hinweise darauf, dass Probiotika bei einem Reizdarmsyndrom helfen können. Sie können die Beschwerden bei schätzungsweise ein bis zwei von 10 Personen lindern.“</i></p> <p>Statement zu Prucaloprid des IQWiG:</p>	<p>sind verschreibungspflichtige Abführmittel für Versicherte, die das achtzehnte Lebensjahr vollendet haben, von der Versorgung nach § 31 SGB V grundsätzlich ausgeschlossen. Eine Ausnahme von diesem Grundsatz nur besteht dann, wenn das Arzneimittel bei zulassungskonformer Anwendung zur Behandlung von Erkrankungen im Zusammenhang mit Tumorleiden, Megacolon, Divertikulose, Divertikulitis, Mukoviszidose, neurogener Darmlähmung, vor diagnostischen Eingriffen, bei phosphatbindender Medikation bei chronischer Niereninsuffizienz, bei der Opiat- sowie Opioidtherapie und in der Terminalphase eingesetzt wird (vgl. § 13 Abs.1 Nr.3 AM-RL). Für die Indikation Reizdarmsyndrom mit Obstipation treffen diese Voraussetzungen auf das Arzneimittel Resolor[®] ersichtlich nicht zu.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>„Ein weiterer 5-HT4-Antagonist ist Prucaloprid. Es ist in Deutschland seit 2009 zur Behandlung von chronischer Verstopfung bei Frauen zugelassen, wenn herkömmliche Abführmittel nicht helfen. Da Prucaloprid erst seit kurzen auf dem Markt ist, weiß man noch nicht sehr viel über mögliche Nebenwirkungen und die langfristige Sicherheit dieses Medikaments“</i></p> <p>Statement zu Antidepressiva des IQWiG:</p> <p><i>„Studien zeigen, dass trizyklische Antidepressiva und SSRI bei einem Reizdarmsyndrom helfen können. Bei etwa 2 von 10 Menschen, die eines dieser Mittel nahmen, besserten sich die Beschwerden.“</i></p> <p>Statement zur Psychotherapie des IQWiG:</p> <p><i>„Aus Studien gibt es schwache Hinweise darauf, dass eine kognitive Verhaltenstherapie Menschen mit einem Reizdarm zumindest kurzfristig helfen kann.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Alle Arzneimittel, die Almirall Hermal in Modul 3 Abschnitt 3.3 angegeben hat, sind für die zweckmäßige Vergleichstherapie zu berücksichtigen, da sie grundsätzlich im Anwendungsgebiet liegen. Entweder sind sie für RDS zugelassen, oder für ein Symptom des RDS-O zugelassen oder sind laut IQWiG Gesundheitsinformation bzw. S3-Leitlinie für die Therapie der RDS-Symptomatik empfohlen</p>	<p>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. (TG, S. 4)</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	[1, 4] .	

Literaturverzeichnis

1. Layer P, Andresen C, Pehl C, Allescher H, Bischoff SC (2011): S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM). Stand: Oktober 2010 [Zugriff: März 2013]. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-016.html>.
2. Spiegel BM, Farid M, Esrailian E, Talley J, Chang L (2010): Is irritable bowel syndrome a diagnosis of exclusion?: a survey of primary care providers, gastroenterologists, and IBS experts. *The American journal of gastroenterology*; 105(4):848-58.
3. Gunnarsson J, Simren M (2008): Efficient diagnosis of suspected functional bowel disorders. *Nature clinical practice Gastroenterology & hepatology*; 5(9):498-507.
4. Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen (IQWiG) (2006): Gesundheitsinformation: Merkblatt: Reizdarmsyndrom. Stand: August 2013 [Zugriff: August 2013]. URL: <http://www.gesundheitsinformation.de/merkblatt-reizdarmsyndrom.195.de.html>.
5. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (2008): Clinical Practice guideline - Irritable bowel syndrome in adults: Diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care. Stand: September 2012 [Zugriff: April 2013]. URL: <http://guidance.nice.org.uk/CG61/Guidance/pdf/English>.
6. KV Nordrhein (2013): Die 100 häufigsten ICD-10-Schlüssel und Kurztexte. Stand: Juni 2013 [Zugriff: August 2013]. URL: <http://www.kvno.de/10praxis/40verordnungen/60morbistat/index.html>.
7. American Gastroenterological Association (AGA) (2012): A Patient's Guide to Living with Irritable Bowel Syndrome. [Zugriff: März 2013]. URL: <http://www.gastro.org/patient-center/digestive-conditions/irritable-bowel-syndrome>.
8. European Medicines Agency (EMA) (2003): Points to consider on the evaluation of medicinal products for the treatment of irritable bowel syndrome. Stand: 19 March 2003 [Zugriff: August 2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003187.pdf.
9. Lembo AJ (2013): Letter to clarify the comments from the IQWiG in the report (A13-21) regarding the assignment of dietary advice.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (2012): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2012-B-037-Linaclotid.
11. Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ, Shiff SJ, Kurtz CB, Currie MG, et al. (2012): Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. *The American journal of gastroenterology*; 107(11):1702-12.
12. Johnston JM, Kurtz CB, Macdougall JE, Lavins BJ, Currie MG, Fitch DA, et al. (2010): Linaclotide improves abdominal pain and bowel habits in a phase IIb study of patients with irritable bowel syndrome with constipation. *Gastroenterology*; 139(6):1877-86 e2.
13. Rao S, Lembo AJ, Shiff SJ, Lavins BJ, Currie MG, Jia XD, et al. (2012): A 12-week, randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation. *The American journal of gastroenterology*; 107(11):1714-24; quiz p 25.

14. European Medicines Agency (EMA) (2012): CHMP assessment report, Constella, Procedure No. EMEA/H/C/002490. Stand: September 2012 [Zugriff: August 2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002490/WC500135624.pdf.
15. Almirall (2013): Subgruppenanalysen: Linaclotid plus Gebrauch von ISB versus Placebo plus Gebrauch von ISB (MCP-103-302).
16. Almirall (2013): Subgruppenanalysen: Linaclotid minus Gebrauch von ISB vs. Placebo plus Gebrauch von ISB (MCP-103-302, gepoolte Population ISE).
17. Almirall Hermal GmbH (2012): Constella[®] 290 Mikrogramm Hartkapseln; Fachinformation. Stand: November 2012.
18. Schaub N (2012): Reizdarmsyndrom - Einblicke und Ausblicke. [Zugriff: August 2013]. URL: <http://www.medicalforum.ch/docs/SMF/2012/25/de/smf-01160.pdf>.
19. Drossman D, Morris CB, Hu Y, Toner BB, Diamant N, Whitehead WE, et al. (2007): Characterization of health related quality of life (HRQOL) for patients with functional bowel disorder (FBD) and its response to treatment. The American journal of gastroenterology; 102(7):1442-53.
20. Almirall Hermal GmbH (2013): Metaanalysen der Studien Lin-MD-31 (12 Wochen) und MCP-103-302 (26 Wochen).
21. Neuraxpharm Arzneimittel GmbH (2008): Imipramin-neuraxpharm[®]; Fachinformation Stand: März 2011 [Zugriff: April 2013]. URL: www.pharmnet-bund.de.
22. Almirall (2013): Patienten mit RDS-Diagnosestellung \geq 180 Tagen vor Studieneinschluss.
23. IQWiG (2011): Allgemeine Methoden Version 4.0.
24. Almirall (2012): Responses to day 20 questions: Clinical efficacy - Q26 Concomitant Medication.
25. 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; quiz 60.
26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2013): Reizdarmsyndrom. Stand: August 2013 [Zugriff: August 2013]. URL: <http://www.gesundheitsinformation.de/reizdarmsyndrom.1120.de.html>.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2012): Anschreiben zur Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2012-B-037 - Linaclotid zur Behandlung des Reizdarmsyndroms mit Obstipation (RDS-O).

5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	22. August 2013
Stellungnahme zu	Linaclotid, Nr. 183, A13-21, Version 1.0, 30.07.2013
Stellungnahme von	<i>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; www.akdae.de</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AkdÄ

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Definition des Reizdarmsyndroms</p> <p>Das Reizdarmsyndrom (RDS) ist gekennzeichnet durch länger als drei Monate anhaltende auf den Darm bezogene Beschwerden, die relevant die Lebensqualität beeinträchtigen und nicht durch andere Erkrankungen erklärt sind.</p> <p>Die Diagnose wird auf Basis der klinischen Symptomatik und nach Ausschluss anderer Ursachen der Beschwerden anhand eines Kriterienkatalogs gestellt.</p> <p>Es gibt dabei keinen allgemein akzeptierten Kriterienkatalog für die Diagnosestellung des RDS. Die von Manning et al. (1) und Kruis et al. (2) publizierten Kriterien wurden weiter entwickelt und als ROM-Kriterien I, II und III publiziert (3–6).</p> <p>Für die Darstellung der Schwächen der Kriterienkataloge wird auf die S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) verwiesen (7). Ein wichtiger Unterschied zwischen den Rom-Kriterien II und III ist, dass die Rom-III-Kriterien die zur Diagnosestellung geforderte Beschwerdedauer von zwölf Wochen innerhalb der letzten zwölf Monate (Rom II) auf neun Tage innerhalb der letzten drei Monate (Rom III) reduzieren. Hierdurch besteht die Gefahr, auch banale und selbstlimitierte Beschwerden als RDS zu interpretieren.</p>	

Stellungnehmer: AkdÄ

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Klinische Symptomatik und Verlauf des RDS</p> <p>Typische Symptome des RDS sind insbesondere Veränderungen von Stuhlfrequenz und Konsistenz, Blähungen und das Gefühl der abdominalen Distension, abdominale Schmerzen und Veränderungen der Stuhlpassage (z. B. das Gefühl der inkompletten Entleerung), sowie typischerweise eine Besserung der Beschwerden durch Stuhlentleerung. Die klinische Symptomatik des RDS ist heterogen: So unterscheidet sich das Beschwerdebild interindividuell; aber auch intraindividuell kommt es zu Veränderungen der Intensität und des Symptombildes im Verlauf.</p> <p>Sieben Jahre nach Diagnosestellung haben 55 % der RDS-Patienten weiterhin Beschwerden im Sinne eines RDS nach den Rom-I-Kriterien, 13 % der Patienten sind beschwerdefrei und die übrigen Patienten haben geringere abdominale Beschwerden, die nicht mehr die Kriterien des RDS erfüllen (8).</p> <p>Patienten mit RDS weisen eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität im Vergleich zu Gesunden auf, sowohl bei Messung mit allgemeinen Instrumenten (SF36) als auch bei Messung mit validierten erkrankungsspezifischen Instrumenten (IBS-QOL; FDDQL). Die Einschränkung der Lebensqualität ist bei RDS-Patienten in der Untersuchung von Whitehead et al. – gemessen mittels SF36 – sogar größer als bei den untersuchten Patienten mit Herzinsuffizienz (9).</p> <p>Subgruppen des RDS</p> <p>Je nach vorherrschendem klinischen Symptom lassen sich Patienten mit RDS in verschiedene Subgruppen einteilen. Dies ist insbesondere sinnvoll, weil sich die Therapie an den Symptomen orientiert und sich therapeutische Konzepte für die verschiedenen Subgruppen daher un-</p>	

Stellungnehmer: AkdÄ

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>terscheiden.</p> <p>Patienten mit RDS und vorherrschender Obstipation werden unter der Bezeichnung RDS-O zusammengefasst.</p> <p>Pathogenese des RDS</p> <p>Störungen der intestinalen Barrierefunktion, der Motilität und der viszeralen Sensibilität sind bei Untergruppen von Patienten mit RDS beschrieben. Die Pathogenese des RDS ist jedoch nicht geklärt.</p> <p>Therapie des RDS</p> <p>In Ermangelung eines kausaltherapeutischen Behandlungsansatzes erfolgt eine symptomatische Therapie zur Verbesserung der Lebensqualität.</p> <p>Die Therapie orientiert sich dabei an der Art und Intensität der beim jeweiligen Patienten vorliegenden Symptome und bedarf einer Anpassung im Verlauf bei Veränderungen des Symptombildes oder der Symptomintensität und in Abhängigkeit vom Ansprechen auf die Behandlung.</p> <p>Unterscheiden muss man eine kontinuierliche, über einen längeren Zeitraum erfolgende Therapie zur Verminderung der Symptome und Verbesserung der Lebensqualität von der Akuttherapie bei intermittierender Exazerbation der Symptome. Die Akuttherapie („Rescue-Therapie“) kann zusätzlich zu der kontinuierlichen Therapie nach Bedarf eingesetzt werden.</p>	<p>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. (TG, S. 5)</p>

Stellungnehmer: AkdÄ

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapeutische Ansätze mit belegter Wirksamkeit bei RDS-O</p> <p><u>Spasmolytika</u></p> <p>Eine Metaanalyse von 33 randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zeigt die Überlegenheit von Spasmolytika gegenüber Placebo bezüglich der Reduktion des Risikos für anhaltende abdominelle Beschwerden (10–12).</p> <p><u>Ausgewählte Probiotika</u></p> <p>Metaanalysen von RCTs, sowie einzelne RCTs belegen, dass Probiotika im Vergleich zu Placebo Symptome des RDS verringern können (13–15). Differenziert werden muss hierbei nach probiotischer Spezies und zu behandelndem Symptom.</p> <p><u>Lösliche Ballaststoffe</u></p> <p>Eine Metaanalyse von 17 RCTs zeigte eine Besserung der Abdominalbeschwerden allerdings nur für lösliche Ballaststoffe und nur in geringem Ausmaß (11;12;16).</p> <p><u>Macrogol als osmotisches Laxans</u></p> <p>Für das osmotische Laxans Macrogol liegt als einziges Laxans ein Wirksamkeitsbeleg durch eine RCT bei RDS-O vor, die allerdings ausschließlich jüngere Patienten untersuchte (17). Bei Patienten mit chronischer Obstipation ist die Wirksamkeit von Macrogol durch eine Metaanalyse mehrerer RCTs gut belegt (18).</p> <p><u>Antidepressiva</u></p> <p>Metanalysen belegen die Wirksamkeit von SSRI und TCA bei RDS mit Schmerzen und psychischer Komorbidität (11;19–21). Positive Studien bei RDS-O liegen für Fluoxetin und Paroxetin vor (22;23).</p>	<p>Für die Behandlung des Reizdarmsyndroms grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe:</p> <ul style="list-style-type: none">- Pflanzliche Quellmittel: Indische Flohsamenschalen- Spasmolytika: Butylscopolaminiumbromid, Mebeverinhydrochlorid- Kombinationen pflanzlicher Wirkstoffe (z. B. Iberogast®) (TG, S. 4) <p>Angesichts der anticholinergen Wirkkomponente trizyklischer Antidepressiva, wie z. B. Amitriptylin und Imipramin, wird eine Anwendung dieser Wirkstoffgruppe beim Reizdarmsyndrom vom Obstipationstyp nicht empfohlen¹. Daher besteht keine gesicherte medizinische Argu-</p>

Stellungnehmer: AkdÄ

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>SSRI sind den TCA bei RDS-O vorzuziehen, da TCA durch die anticholinergen Nebenwirkungen die Obstipation verstärken können.</p> <p>Therapeutische Wirksamkeit in Subgruppen</p> <p>Für andere Arzneimittel zur Behandlung funktioneller gastrointestinaler Beschwerden, z. B. für Prucaloprid zur Behandlung der Obstipation, ist eine geschlechtsspezifisch unterschiedliche Wirkung gefunden worden: Für Prucaloprid konnte bei Männern keine Wirksamkeit nachgewiesen werden, so dass die Zulassung nur zur Behandlung der chronischen Obstipation bei Frauen erfolgte.</p> <p>Es ist daher für Linaclotid zu fordern, für beide Geschlechter einen eigenständigen Wirksamkeitsnachweis zu erbringen.</p> <p><u>Ergänzende Anmerkung:</u> Es gibt keine kontrollierte Studie, die einen therapeutischen Effekt für eine Ernährungsumstellung beim RDS-O belegt. Ernährungsumstellung ist daher keine wirksame Behandlungsmaßnahme beim RDS-O.</p> <p>Linaclotid als weiteres Behandlungsprinzip für Patienten mit RDS-O</p> <p>Das Peptid Linaclotid ist ein weiterer medikamentöser Therapieansatz mit neuem Wirkprinzip. Es ist ein selektiver GC(Guanylat-Cyclase)-C-Rezeptor-Agonist der im Darm an die GC-C-Rezeptoren bindet. Es induziert intra- und extrazellulär die Produktion von cyclischem GMP (cGMP). Intrazelluläres cGMP führt über eine Aktivierung des Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulators (CFTR) zu einer verstärkten Sekretion von Chlorid und Bicarbonat in das Darmlumen. Als Folge wird die Darmpassage beschleunigt und der Obstipation entgegengewirkt (24). Diskutiert wird, dass cGMP zusätzlich die Schwelle der Schmerzwahrnehmung im Kolon erhöht.</p>	<p>mentationsgrundlage, welche die Kostendarstellung rechtfertigt. Somit finden diese Arzneimittel bei der Ermittlung der anfallenden Therapiekosten keine Berücksichtigung. (TG, S. 10)</p> <p>Männliche Patienten sind mit einem Anteil von etwa 10 % an der Gesamtstudienpopulation unterrepräsentiert. (TG, S. 8)</p> <p>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. (TG, S.5)</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AkdÄ

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung Seiten 3, 4, 12–14	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Der G-BA hat für Linaclotid als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt: (A) Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung und nach Bedarf zusätzlich (B) symptomorientierte Behandlung für die Symptome Obstipation, Blähungen, Krämpfe und Schmerzen.</p> <p>Diese beiden therapeutischen Prinzipien sind getrennt zu betrachten:</p> <p>(A) Ernährungsumstellung gemäß ärztlicher Beratung:</p> <p>Es gibt keine generellen Lebensstil- oder Ernährungsempfehlungen beim RDS (25). Keine der kontrollierten Studien zum Einfluss von Ernährungsumstellung auf die Symptome des RDS-O hat einen therapeutischen Effekt gezeigt. Da keine kontrollierten Studien vorliegen, die den Nutzen einer Ernährungsumstellung beim RDS-O belegen, kann diese weder empfohlen, noch als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen werden. Auch die vom IQWiG angeführten Leitlinien (10;25) empfehlen keine Ernährungsumstellung beim RDS-O.</p>	<p>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. (TG, S. 5)</p> <p>Als nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet Reizdarmsyndrom mit Obstipation (RDS-O) grundsätzlich eine patientenindividuelle Adaptation der Verhaltens-</p>

Stellungnehmer: AkdÄ

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: Eine Ernährungsumstellung ist dann indiziert, wenn neben dem RDS weitere gastroenterologische Erkrankungen, wie z. B. eine Nahrungsmittelallergie oder eine Kohlenhydratmalabsorption vorliegen, welche eine Ernährungsumstellung erfordern.</p> <p>Die AkdÄ stimmt daher der Festlegung von Ernährungsumstellung gemäß ärztlicher Beratung als zweckmäßige Vergleichstherapie bei RDS-O für Linaclotid nicht zu.</p> <p>Die Beibehaltung der bisherigen Ernährungs- und Lebensgewohnheiten in der Zulassungsstudie ist sinnvoll, da sie einen validen Vergleich von Linaclotid mit Placebo erlaubt.</p> <p>(B) Symptomorientierte Behandlung für die Symptome Obstipation, Blähungen, Krämpfe und Schmerzen:</p> <p>In Ermangelung eines kausalen Therapieansatzes erfolgt die Behandlung des RDS-O symptomorientiert. Für folgende Therapieprinzipien ist dabei ein therapeutischer Effekt durch RCTs</p>	<p>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. (TG, S.4)</p> <p>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 Erkrankungshistorie, also im Vorfeld der Studienteilnahme, eine Ernährungsberatung bzw. -umstellung erhalten haben. (TG, S. 8)</p> <p>Für die Behandlung des Reizdarmsyndroms grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pflanzliche Quellmittel: Indische Flohsamenschalen

Stellungnehmer: AkdÄ

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>beim RDS-O belegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Spasmolytika, - ausgewählte Probiotika, - lösliche Ballaststoffe, - osmotisches Laxans (Macrogol), - Antidepressiva (vorzugsweise SSRI). <p>Die AkdÄ stimmt der Festlegung der symptomatischen Therapie des RDS-O als zweckmäßige Vergleichstherapie zu.</p> <p>Insbesondere unterstützt die AkdÄ die Aussage des IQWiG, dass aufgrund der fluktuierenden Symptomatik und Symptomschwere die Möglichkeit der Anpassung der symptomatischen Therapie an die aktuelle Symptomatik ein notwendiges Merkmal der zweckmäßigen Vergleichstherapie sein muss. Dies betrifft sowohl die Möglichkeit des An-/Ab- und Umsetzens der Arzneimittel mit nachgewiesener Wirksamkeit beim RDS, als auch die Anpassung der Dosierung.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie setzt damit zwingend voraus, dass eine Anpassung der Therapie nach Bedarf im Verlauf</p>	<p>- Spasmolytika: Butylscopolaminiumbromid, Mebeverinhydrochlorid</p> <p>- Kombinationen pflanzlicher Wirkstoffe (z. B. Iberogast®) (TG, S. 4)</p> <p>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. (TG, S. 5)</p> <p>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 situationsgerechte Adaptation sind allerdings in Anbetracht des Krankheitsschweregrades der Zielpopulation und der typischen fluktuierenden Verläufe zwingend erforderlich. Damit</p>

Stellungnehmer: AkdÄ

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	erfolgt. (Bei symptomatischer Therapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie ist es nicht beurteilungsrelevant, dass die aufgeführten Arzneimittelwirkstoffe nur eine Zulassung zur Behandlung des Symptoms, nicht aber zur Behandlung des RDS-O haben.)	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. (TG, S. 7f.)
IQWiG Dossier- bewertung Seite 7	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Methodische Vorbemerkungen</p> <p>Um einen Zusatznutzen von Linaclotid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu untersuchen, gibt es zwei mögliche Anwendungsszenarien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anwendung von Linaclotid in der Monotherapie statt der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit RDS-O. 2. Anwendung von Linaclotid als Add-on zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei unzureichender Wirksamkeit der Standardtherapie. 	

Stellungnehmer: AkdÄ

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ad 1: Linaclotid als Monotherapie</p> <p>Zum Nachweis eines Zusatznutzens wäre in diesem Fall in einer RCT der Einsatz von etablierten wirksamen Arzneimitteln zur Behandlung des RDS-O mit der Möglichkeit der Anpassung der Auswahl und Dosierung nach klinischem Bedarf im Studienverlauf gegen die Behandlung mit Linaclotid als Monotherapie zu untersuchen.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Studien entsprechen diesem Design nicht:</p> <ol style="list-style-type: none"> Patients in der Linaclotid-Gruppe erhielten neben Linaclotid weitere, in der Behandlung des RDS-O wirksame Arzneimittel, nicht nur als Bedarfs-, sondern auch als Dauertherapie. Patients in der Kontrollgruppe erhielten keine zweckmäßige Vergleichstherapie, da weder alle zur Behandlung verfügbaren wirksamen Arzneimittel eingesetzt werden durften (z. B. Ausschluss von Laxantien), noch Anpassungen der Medikation nach klinischem Bedarf im Studienverlauf erlaubt waren. <p>Ad 2: Linaclotid als Add-on-Therapie</p> <p>Zum Nachweis eines Zusatznutzens wäre in diesem Fall in einer RCT der Einsatz von etablierten wirksamen Arzneimitteln zur</p>	<p><u>Studie MCP-103-202</u></p> <p>Nach Angabe des pharmazeutischen Unternehmers wurde ein direkter Vergleich zwischen einer Kombination aus Linaclotid plus ISB²¹ versus Placebo plus ISB³⁹ vorgenommen.</p> <p><u>Studie MCP-103-302</u></p> <p>Nach Angabe des pharmazeutischen Unternehmers wurde auch hier während der 26-wöchigen Behandlungsphase ein direkter Vergleich zwischen einer Kombination aus Linaclotid plus ISB²¹ versus Placebo plus ISB²¹ vorgenommen.</p> <p><u>Studie LIN-MD-31</u></p> <p>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. (TG, S. 6f.)</p> <p>Die für die Nutzenbewertung von Linaclotid vorgelegten Studien bieten bezüglich der Operationalisierung der symptomorientierten</p>

³⁹ Individuelle symptomorientierte Behandlung

Stellungnehmer: AkdÄ

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behandlung des RDS-O mit der Möglichkeit der Anpassung der Auswahl und Dosierung nach klinischem Bedarf im Studienverlauf plus Linaclotid gegen die gleiche Behandlung plus Placebo zu untersuchen.</p> <p>Die vom pU vorgelegten Studien entsprechen diesem Design nicht:</p> <p>a) Patienten in der Linaclotid-Gruppe erhielten zwar neben Linaclotid weitere, in der Behandlung des RDS-O wirksame Arzneimittel, nicht nur als Bedarfs-, sondern auch als Dauertherapie. Es durften aber weder alle zur Behandlung des RDS-O verfügbaren wirksamen Arzneimittel eingesetzt werden (z. B. Ausschluss von Laxantien), noch waren Anpassungen der Medikation nach klinischem Bedarf im Studienverlauf erlaubt.</p> <p>b) Auch die Patienten in der Kontrollgruppe erhielten keine zweckmäßige Vergleichstherapie, da weder alle zur Behandlung verfügbaren wirksamen Arzneimittel eingesetzt werden durften (z. B. Ausschluss von Laxantien), noch Anpassungen der Medikation nach klinischem Bedarf im Studienverlauf erlaubt waren.</p> <p>Das Studiendesign der Zulassungsstudien ist somit nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Linaclotid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu untersuchen.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist hierbei nicht entscheidend, dass keine</p>	<p>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 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</p>

Stellungnehmer: AkdÄ

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dokumentierte Ernährungsumstellung erfolgte, sondern dass notwendige Elemente der symptomatischen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie, nämlich die Möglichkeit des Einsatzes aller in der Behandlung des RDS-O wirksamen Arzneimittel und die flexible Anpassung der Therapie nach klinischem Verlauf fehlen.</p> <p>Weitere Kritikpunkte am Studiendesign sind:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. In den vom pU vorgelegten Studien fehlt die Erfassung der Häufigkeit und Dosis der in der Studie zugelassenen Notfallmedikation Bisacodyl und es fehlt, diese in der Analyse der (Neben-)wirkungen zu berücksichtigen. 2. Die Zahl der in die Studie eingeschlossenen männlichen Probanden ist zu gering (Anteil ca. 10 %), um eine verlässliche Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Linaclotid bei männlichen Patienten zu ermöglichen. Eine Subgruppenanalyse nach Geschlecht ist vorzusehen. <p>Die vorliegenden Daten belegen die Wirksamkeit von Linaclotid bei Männern nicht ausreichend.</p> <p>In der gepoolten Analyse unterschied sich bei Männern die Ansprechrate für „abdomineller Schmerz/Unbehagen“ nicht signifikant von Placebo (44,3 % vs. 36,0 %), die Ansprechrate für „Grad der Verbesserung der RDS-Symptome“ unterschied sich signifikant von Placebo (30,0 % vs. 15,7 %)</p>	<p>zweckmäßigen Vergleichstherapie aus Sicht des G-BA nicht belegt. (TG, S. 7f.)</p> <p>Aus den vorliegenden Unterlagen ist nicht zu ersehen, dass die Patienten im Lauf ihrer langjährigen Erkrankungshistorie, 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. (TG, S. 8)</p> <p>Männliche Patienten sind mit einem Anteil von etwa 10 % an der Gesamtstudienpopulation unterrepräsentiert. (TG, S. 8)</p>

Stellungnehmer: AkdÄ

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(24).</p> <p>3. Die Zahl der in der Studie eingeschlossenen älteren Probanden ist zu gering (Anteil ca. 5 %), um eine verlässliche Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Linaclotid bei älteren Patienten zu ermöglichen. Eine Subgruppenanalyse nach Alter ist vorzusehen. Insbesondere, da die Daten darauf hinweisen, dass Diarrhoe als Nebenwirkungen bei älteren Patienten häufiger als bei jüngeren Patienten auftritt.</p> <p>4. Die Studiendauer von zwölf Wochen ist geeignet, die Wirkung von Linaclotid zu demonstrieren, aber zu kurz, um eine verlässliche Aussage über die Wirksamkeit bei langfristiger Therapie zu ermöglichen.</p> <p>5. Die Zulassungsstudie MCP-103-302 hatte keine Cross-over-Phase, welche für die Beurteilung von Rebound-Effekten nach der längeren Therapiephase aber wichtig gewesen wäre.</p>	<p>Für ältere Patienten liegen nur begrenzte Daten vor, da lediglich 5,3 % der Studienpopulation ein Alter ≥ 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. (TG, S. 8)</p> <p>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. (TG, S. 8)</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: AkdÄ

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
		<p>(TG, S. 8)</p>
	<p><u>Schaden</u></p> <p>In der Dossierbewertung des IQWiG fehlt eine Bewertung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Schadens durch Linaclotid, da nach den Bewertungskriterien des IQWiG keine zur Bewertung des Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA geeigneten Studien vom pU vorgelegt wurden.</p> <p>Da in der Vergangenheit bei mehreren Arzneimitteln zur Behandlung des RDS wegen schwerer unerwünschter Nebenwirkungen ein Widerruf der Zulassung erfolgte (26;27), werden die Ergebnisse der zugänglichen Daten zur Sicherheit von Linaclotid aus den Studien nachfolgend dargestellt und kommentiert:</p> <p>Die kombinierte Analyse der Studie 1 (28;29) und Studie 2 (28;30) mit 396 Patienten in der Placebo- und 406 Patienten in der Verum-Gruppe zeigt keinen Unterschied bezüglich der Häufigkeit des Auftretens schwerer unerwünschter Nebenwirkungen (n = 2; 0,5 % vs. n = 2; 0,5 %, ns) zwischen den Behandlungs-</p>	<p>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 %). (TG, S. 8)</p>

Stellungnehmer: AkdÄ

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gruppen.</p> <p>Die gepoolte Analyse der Nebenwirkungen in den beiden Phase-III-Studien zeigte eine Nebenwirkungsrate von 60,8 % für Linaclotid vs. 54,9 % für Placebo.</p> <p>Im Vergleich zu placebobehandelten Patienten entwickelten Linaclotid-behandelte Patienten signifikant häufiger eine Diarrhoe (20 % [79/402] vs. 2,5 % [10/403]). Diese führte bei Linaclotid-behandelten Patienten signifikant häufiger zum Abbruch der Therapie, als bei Placebo-behandelten Patienten (4,5 % vs. 0,2 %). Die European Medicines Agency (EMA) stellt fest, dass das Auftreten von Diarrhoe in keinem Fall zu Dehydratation, Störungen von Elektrolyt- oder Säure-Basen-Haushalt und auch nicht zu klinischen Symptomen wie Schwindel, Blutdruckabfall oder Bewusstseinsverlust geführt hat. Zudem wäre die Nebenwirkung durch Anpassung der Applikationsfrequenz kontrollierbar und vollständig reversibel. Bei Patienten mit besonderen Risikofaktoren ist die Diarrhoe jedoch als potentiell gefährliche Nebenwirkung zu betrachten (24).</p> <p>Numerisch häufigere Nebenwirkungen unter Linaclotid waren Meteorismus (4,3 % vs. 1,9 %) und virale Gastroenteritis (2,6 % vs. 1,4 %). Ansonsten unterschieden sich die Nebenwirkungen von Linaclotid nicht von denen unter Placebo.</p> <p>Insgesamt beendeten in der Studie MCP-103-302 10,2 % der</p>	

Stellungnehmer: AkdÄ

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten (n = 41) unter Linaclotid und 2,5 % der Patienten unter Placebo (n = 10) und in der Studie LIN-MD-31 7,9 % der Patienten (n = 32) unter Linaclotid und 2,5 % der Patienten unter Placebo (n = 10) die Behandlung vorzeitig wegen des Auftretens von Nebenwirkungen.</p> <p>Linaclotid hat damit nach vorliegenden Daten ein den Anforderungen einer Zulassung entsprechendes Sicherheitsprofil. Die vorliegenden Studien erlauben bisher keine umfassende und abschließende Beurteilung der Sicherheit von Linaclotid:</p> <p>Für folgende Patientengruppen bzw. Behandlungssituationen ermöglichen die vorliegenden Daten aber keine oder keine ausreichend sichere Beurteilung der Sicherheit der Anwendung von Linaclotid:</p> <p><u>Männliche Patienten:</u> 90 % (n = 1447) der in den Studien eingeschlossenen Probanden waren Frauen. Die Anzahl von Männern, die mit Linaclotid im Rahmen der Studien behandelt wurden (n = 160) ist zu gering, um die Sicherheit der Anwendung zu beurteilen.</p> <p><u>Ältere Patienten:</u> Nur 5 % der in den Studien eingeschlossenen Patienten war 65 Jahre oder älter. Eine Beurteilung der Sicherheit der Anwendung von Linaclotid bei älteren Patienten ist damit nicht möglich. Dies ist insbesondere deshalb wichtig, weil ältere Patienten ein erhöhtes Risiko haben, durch eine als Nebenwir-</p>	<p>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. (TG, S. 10)</p> <p>Männliche Patienten sind mit einem Anteil von etwa 10 % an der Gesamtstudienpopulation unterrepräsentiert. (TG, S. 8)</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: AkdÄ

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung</p> <p>(wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>kung auftretende Diarrhoe und eine daraus resultierende Dehydratation Schaden zu nehmen, z. B. durch Beeinträchtigung der Nierenfunktion. Zudem deuten die vorliegenden Daten auf eine höhere Inzidenz der Nebenwirkung Diarrhoe für die Behandlung mit Linaclotid bei älteren Patienten hin. (24)</p> <p><u>Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:</u> Diese Patienten sind besonders gefährdet, bei Dehydratation eine stärkere Einschränkung der Nierenfunktion bis zum akuten Nierenversagen zu entwickeln. Sie bedürfen daher einer gesonderten Betrachtung bezüglich der Sicherheit der Anwendung von Linaclotid.</p> <p><u>Patienten mit Arzneimitteltherapie, die mit einem Risiko für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens bei Dehydratation verbunden ist:</u> Für diese gilt analog zu den Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, dass eine gesonderte Betrachtung bezüglich der Sicherheit der Anwendung von Linaclotid erforderlich ist.</p> <p><u>Langzeitbehandlung mit Linaclotid:</u> In Anbetracht der Zulassung für Linaclotid zur Behandlung des RDS-O ohne zeitliche Begrenzung der Therapiedauer ist eine 26-wöchige Beobachtungsdauer unzureichend für die Beurteilung der Sicherheit von Linaclotid in der Langzeittherapie.</p>	<p>Anwendung bei dieser Teilpopulation einer weiteren Evaluation bedarf. (TG, S. 8)</p> <p>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. (TG, S. 8)</p> <p>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. (TG, S. 10)</p>
IQWiG Dossier-	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p>	

Stellungnehmer: AkdÄ

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bewertung Seite 20	<p>Die vom pU vorgelegten Daten belegen die Wirksamkeit von Linaclotid in der Behandlung von Patienten mit RDS-O.</p> <p>Linaclotid verbessert signifikant und relevant patientenrelevante Endpunkte beim RDS-O im Vergleich zu Placebo. Etwa jeder dritte Patient erreicht die von der FDA definierten kombinierten Endpunkte einer Verbesserung von abdominellen Schmerzen und defäkationsbezogenen Symptomen (NNT 5–8). Die Steigerung der Defäkationsfrequenz (durchschnittlich +2 Entleerungen/Woche) belegt einen guten therapeutischen Effekt bei den Studienpatienten, die auf Linaclotid ansprechen.</p> <p>In Anbetracht der Tatsache, dass ein relevanter Teil der Patienten mit RDS-O heute keine adäquate Symptomkontrolle durch die zweckmäßige Vergleichstherapie erreicht, ist die Verfügbarkeit einer weiteren wirksamen Behandlungsoption wichtig.</p> <p>Zur Beurteilung des Stellenwertes von Linaclotid in der Behandlung des RDS-O und des Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind allerdings vergleichende Studien erforderlich.</p> <p>Keine der vom pU vorgelegten Studien untersucht Linalot-</p>	<p>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. [...] 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 CSBM⁴⁰ (Kriterium der FDA⁴¹) sowie abdominelle Schmerzen und Beschwerden, Grad der Verbesserung der RDS-Symptome (Kriterien der EMA⁴²) und weiterer sekundärer Endpunkte. (TG, S. 5f.)</p> <p>Der G-BA erachtet jedoch die vorgelegten Daten aus den o.g. Stu-</p>

⁴⁰ Complete spontaneous bowel movement (vollständige spontane Stuhlgänge)

⁴¹ U.S. Food and Drug Administration

⁴² European Medicines Agency

Stellungnehmer: AkdÄ

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>id im Vergleich mit der zweckmäßigen Standardtherapie.</p> <p>Die vorliegenden Studien untersuchen die Wirkung von Linaclotid als Add-on zu einer patientenindividuell nicht anpassbaren und um wirksame therapeutische Optionen beraubten symptomatischen Therapie gegen Placebo. Die Studien untersuchen damit weder die Wirksamkeit von Linaclotid vergleichend zur Standardtherapie, noch die Wirksamkeit als Add-on zur Standardtherapie bei Therapieversagen.</p> <p>Die Zulassungsstudie erfüllt damit zwar den in der Studie benannten Zweck, die Wirksamkeit und Sicherheit Linaclotid in der Behandlung von Patienten mit RDS-O über 26 Wochen zu ermitteln, ermöglicht aber keine Abschätzung eines Zusatznutzens von Linaclotid im Vergleich zur zweckmäßigen Standardtherapie.</p>	<p>dien aus den folgenden Gründen als nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens:</p> <p>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. (TG, S. 6)</p> <p>Der Wirksamkeitsnachweis, auf dem die Zulassung basiert, liegt für einen sechsmonatigen Zeitraum vor. (TG, S. 5)</p> <p>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. (TG, S. 8)</p>
	<p>Fazit</p> <p>Die AkdÄ schließt sich der Bewertung des IQWiG an, dass die vorgelegten Daten des pU keinen Zusatznutzen für Linaclotid in der Behandlung des RDS-O im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie belegen.</p>	<p>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:</p> <p>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 Wo-</p>

Stellungnehmer: AkdÄ

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		chen für die Bewertung des Zusatznutzens von Linaclotid zu kurz. (TG, S. 6) 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. (TG, S. 9)

Literaturverzeichnis

1. Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, Morris AF: Towards positive diagnosis of the irritable bowel. *Br Med J* 1978; 2: 653-654.
2. Kruis W, Thieme C, Weinzierl M et al.: A diagnostic score for the irritable bowel syndrome. Its value in the exclusion of organic disease. *Gastroenterology* 1984; 87: 1-7.
3. Thompson WG, Dotevall G, Drossman DA: Irritable bowel syndrome: guidelines for the diagnosis. *Gastroenterol Int* 1989; 2: 92-95.
4. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD et al.: Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1480-1491.
5. Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA et al.: Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* 1999; 45 Suppl 2: II43-II47.
6. Rome Foundation.: Guidelines - Rome III Diagnostic Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders. *J Gastrointest Liver Dis* 2006; 15: 307-312.
7. Layer P, Andresen V, Pehl C et al.: [Irritable bowel syndrome: German consensus guidelines on definition, pathophysiology and management]. *Z Gastroenterol* 2011; 49: 237-293.
8. Spiller R, Aziz Q, Creed F et al.: Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. *Gut* 2007; 56: 1770-1798.
9. Whitehead WE, Burnett CK, Cook EW, III, Taub E: Impact of irritable bowel syndrome on quality of life. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 2248-2253.
10. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): Irritable bowel syndrome in adults: Diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care. NICE clinical guideline 61. Developed by the National Collaborating Centre for Nursing and Supportive Care. London, Aktualisierung: September 2012.
11. Ruedert L, Quatero AO, de Wit NJ et al.: Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD003460.
12. Ford AC, Talley NJ, Spiegel BM et al.: Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 337: a2313.
13. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ et al.: The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut* 2010; 59: 325-332.
14. Huertas-Ceballos AA, Logan S, Bennett C, Macarthur C: Dietary interventions for recurrent abdominal pain (RAP) and irritable bowel syndrome (IBS) in childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD003019.
15. Brenner DM, Moeller MJ, Chey WD, Schoenfeld PS: The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1033-1049.

16. Anti M, Pignataro G, Armuzzi A et al.: Water supplementation enhances the effect of high-fiber diet on stool frequency and laxative consumption in adult patients with functional constipation. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 727-732.
17. Khoshoo V, Armstead C, Landry L: Effect of a laxative with and without tegaserod in adolescents with constipation predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 191-196.
18. Ramkumar D, Rao SS: Efficacy and safety of traditional medical therapies for chronic constipation: systematic review. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 936-971.
19. Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS et al.: Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2009; 58: 367-378.
20. Jailwala J, Imperiale TF, Kroenke K: Pharmacologic treatment of the irritable bowel syndrome: a systematic review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2000; 133: 136-147.
21. Lesbros-Pantoflickova D, Michetti P, Fried M et al.: Meta-analysis: The treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1253-1269.
22. Vahedi H, Merat S, Rashidooon A et al.: The effect of fluoxetine in patients with pain and constipation-predominant irritable bowel syndrome: a double-blind randomized-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 381-385.
23. Tabas G, Beaves M, Wang J et al.: Paroxetine to treat irritable bowel syndrome not responding to high-fiber diet: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 914-920.
24. EMA: Constella® - Linaclotid: European Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002490/WC500135624.pdf. Doc. Ref.: EMA/CHMP/60979/2012, Procedure No. EMEA/H/C/002490. Stand: 20. September 2012.
25. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM). AWMF-Registriernummer: 021/016. Version vom 1. Oktober 2010.
26. Lewis JH: The risk of ischaemic colitis in irritable bowel syndrome patients treated with serotonergic therapies. *Drug Saf* 2011; 34: 545-565.
27. Heading R, Bardhan K, Hollerbach S et al.: Systematic review: the safety and tolerability of pharmacological agents for treatment of irritable bowel syndrome-a European perspective. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 207-236.
28. Quigley EM, Tack J, Chey WD et al.: Randomised clinical trials: linaclotide phase 3 studies in IBS-C - a prespecified further analysis based on European Medicines Agency-specified endpoints. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 49-61.
29. Rao S, Lembo AJ, Shiff SJ et al.: A 12-week, randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1714-1724.

30. Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ et al.: Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1702-1712.

5.3 Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Datum	22. August 2013
Stellungnahme zu	Linaclotid/Constella®
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Keine hinreichende Berücksichtigung der Zulassungsstudien</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat seinem Dossier drei Zulassungsstudien zugrundegelegt, die eine Behandlungsdauer von 26 Wochen (MCP-103-302) bzw. 12 Wochen (LIN-MD-31; MCP-103-202) hatten. Die Studien mit einer Behandlungsdauer von 12 Wochen sind unter anderem deshalb vom IQWiG von der Bewertung ausgeschlossen worden, weil die Behandlungsdauer zu kurz sei. Das IQWiG geht in der Bewertung davon aus, dass Linaclotid für eine Dauertherapie angezeigt sei und daher eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen für die Studien verlangt werden müsse. Diese Argumentation des IQWiG halten wir für nicht überzeugend.</p> <p>Das IQWiG geht allerdings zunächst zutreffend von dem Grundsatz der EMA aus, zwischen einer Kurz- und Langzeitbehandlung der RDS-O zu unterscheiden. Das IQWiG geht weiter davon aus, dass Linaclotid nur für eine langfristige kontinuierliche Behandlung vorgesehen sei und stützt sich insoweit auf den EPAR der EMA. Die EMA habe nur eine Studie (MCP-103-302) als pivotale Zulassungsstudie angesehen.</p>	<p>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. (TG, S. 5)</p> <p>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. (TG, S. 8)</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Tatsächlich ist Linaclotid sowohl für die kurzfristig intermittierende Behandlung des RDS-O wie auch für die Langzeitbehandlung des RDS-O zugelassen. Die Zulassung von Linaclotid enthält insoweit keinerlei Einschränkungen. Vielmehr heißt es in Ziff. 4.2 der Fachinformation ausdrücklich:</p> <p><i>„Ärzte sollen die Notwendigkeit einer fortgesetzten Behandlung regelmäßig überprüfen.“</i></p> <p>Damit ist klagestellt, dass Linaclotid auch für die kurzfristige Behandlung zugelassen ist und eingesetzt werden kann.</p> <p>Die EMA hat die Zulassung auch nicht allein auf die 26 Wochenstudie MCP-103-302 gestützt. In Ziffer 2.5.3 „Discussion on clinical efficacy“ stellt die EMA im EPAR dar, dass der Hersteller drei angemessen designte Studien durchgeführt hat (eine Studie Phase-IIb und zwei Studien Phase-III). Ausdrücklich weist die EMA auch darauf hin, dass den beiden Phase-III-Studien (MCP-103-302 und MCP-103-202) eine unterschiedliche Behandlungsdauer von 26 Wochen bzw. 12 Wochen zugrunde lag. In der zusammenfassenden Bewertung der klinischen Wirksamkeit kommt die EMA zu dem Ergebnis, dass Linaclotid in der Behandlung von RDS-O eine signifikante Überlegenheit gezeigt hat. Die Datenkonsistenz und die statistische Signifikanz wurden in zwei Studien über alle Endpunkte gezeigt, einschließlich einer Verbesse-</p>	<p>Zitat aus CHMP assessment report (Version vom 20 September 2012; EMA/CHMP/60979/2012, S. 109):</p> <p>“Clinical relevance of the results has been shown, however, it is pointed out that there are regularly about 50% of the patient population that do not fully respond to the treatment. In that sense, the SmPC was revised to include advises physicians that if patients have not experienced improvement in their symptoms after 4 weeks of treatment, the patient should be re-examined and the benefits and risks of continuing treatment reconsidered.”</p> <p>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.</p> <p>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 Patien-</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p> rung der Lebensqualität. Die EMA ist damit zu dem Ergebnis gekommen, dass Linaclotid auch für die vom Hersteller in Anspruch genommene Dauertherapie zugelassen ist. Indem das IQWiG die von der EMA für die Zulassungsentscheidung berücksichtigten Zulassungsstudien mit einer Dauer von 12 Wochen aus der Bewertung ausschließt, verkürzt das IQWiG die zu beurteilende Evidenz in unzulässiger Weise.</p>	<p>ten auf die Therapie an. Dabei zeigte sich im Placebovergleich eine signifikante Überlegenheit von Linaclotid hinsichtlich der Endpunkte abdominelle Schmerzen und CSBM1 (Kriterium der FDA2) sowie abdominelle Schmerzen und Beschwerden, Grad der Verbesserung der RDS-Symptome (Kriterien der EMA 3) und weiterer sekundärer Endpunkte.</p> <p>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). (TG, S. 5f.)</p> <p>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. (TG, S. 8)</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Keine Bewertung der vorliegenden Evidenz</u></p> <p>Das IQWiG schließt letztlich alle Zulassungsstudien aus der Bewertung aus, weil eine fehlende Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung nicht durchgeführt worden sei. Aus Sicht des BPIs wird darauf hingewiesen, dass einmal mehr Zulassungsstudien von der Nutzenbewertung durch das IQWiG allein aus formalen Gründen ausgeschlossen werden. Das IQWiG stellt darauf ab, dass Informationen zur Ernährungsumstellung aus den Studienunterlagen hervorgehen müssen. Das IQWiG berücksichtigt dabei nicht hinreichend, dass die in die Studien eingeschlossenen Patienten an einer medianen Krankheitsdauer von 9,3 Jahren litten. Da die Ernährungsberatung und -umstellung gemäß Leitlinien am Anfang einer Therapie der RDS-O steht, ist davon auszugehen, dass die in die Studie eingeschlossenen Patienten eine Ernährungsumstellung erfahren haben. Dem hält das IQWiG entgegen, dass die Krankheitsdauer im 25 %-Quantil lediglich 3,4 Jahre betrug. Bei diesen Patienten sei möglicherweise noch eine weitere Ernährungsumstellung möglich. Wenn das IQWiG Ernährungsumstellungen nach einer Behandlungsdauer von 3,4 Jahren noch für möglich hält, erschließt sich nicht, wie eine solche Ernährungsumstellung (final) in einer Studie mit einer Dauer von 3 bis 6 Monaten durchgeführt werden soll. Mit anderen Worten: Wenn das Ziel einer patientenindividuellen optimierten Ernährung in 3,4 Jahren nicht erreicht wurde, spricht nichts dafür, dass dieses Ziel innerhalb eines weiteren Zeitraums von sechs Monaten erreicht</p>	<p>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 Erkrankungshistorie, 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. (TG, S. 8)</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wird.</p> <p>Das IQWiG weist demgegenüber zutreffend darauf hin, dass die EMA nach Studieneinschluss keine Ernährungsumstellung zugelassen hat, um Verzerrungseffekte zu vermeiden. Die Forderung des IQWiG, Ernährungsumstellungen während der Studien zuzulassen, liefe dieser Forderung der EMA zuwider und würde ein Verzerrungspotential in den Studien begründen. Die Forderung des IQWiG wäre daher unter den Vorgaben der EMA in den Zulassungsstudien nicht umsetzbar.</p> <p>Auch insoweit werden die Zulassungsstudien also allein aus formalen Gründen in die Bewertung nicht einbezogen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.4 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin

Datum	<< 22. August 2013 >>
Stellungnahme zu	<< Linaclotid - 2013-05-01-D-065)
Stellungnahme von	<< Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM) Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)>>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Professor Dr. med. Layer, Hamburg; Dr. med. Andresen, Hamburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wirksamkeit der aktuellen Therapie des Reizdarmsyndroms</p> <p>Beim Reizdarmsyndrom handelt es sich um eine chronische Funktionsstörung des Verdauungstraktes, die durch die Symptome Bauchschmerzen, Blähungen und Stuhlgangsveränderungen (Obstipation, Diarrhoe) charakterisiert ist [1].</p> <p>Bei der Behandlung des Reizdarmsyndroms gibt es keine etablierte Standardtherapie. Vielmehr kommt ein großes Spektrum unterschiedlichster, grundsätzlich probatorischer Therapieformen zum Einsatz, das von Allgemeinmaßnahmen über Ballaststoffe, Probiotika, Phytotherapeutika und einer Vielzahl von medikamentösen, in der Regel nicht für das Reizdarmsyndrom zugelassenen Therapieoptionen bis hin zu psychotherapeutischen Verfahren reicht.</p> <p>Mit diesen oft in Kombination eingesetzten Maßnahmen können die Beschwerden bei vielen Betroffenen gelindert werden. Demgegenüber besteht bei einer Untergruppe eine schwere Symptomatik, die sich in vielen Fällen als weitgehend therapierefraktär erweist. Die therapeutischen Limitationen in dieser Untergruppe werden belegt durch eine Vielzahl von Studien, die übereinstimmend eine deutliche Beeinträchtigung der Lebensqualität von Reizdarmpatienten nicht nur im Vergleich zur Normalpopulation, sondern auch im Vergleich zu anderen chronischen Erkrankungen belegen. Gerade bei hoher, chronifizierter Symptomlast und fehlenden medikamentösen Therapieperspektiven erhält eine Reihe von medikamentös ausbehand-</p>	<p>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 Lebens-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>delten Patienten schließlich längerfristige Psychotherapien. Zu den weiteren Konsequenzen der unzureichenden Behandlungsmöglichkeiten zählen eine erhebliche sozioökonomische Belastung durch Arbeitsunfähigkeit sowie unnötige und kostenintensive Wiederholungsdiagnostik (Literatur siehe S3-Leitlinie [1]).</p> <p>Dabei wird die symptomorientierte Behandlung zur Verbesserung der eingeschränkten Lebensqualität vor allem auch deswegen erschwert, weil die Wirksamkeit aller bislang verfügbaren Therapien grundsätzlich unsicher ist, sich dabei in der Regel auf Einzelsymptome beschränkt und bei manchen Therapieformen überdies durch lokale und systemische Nebenwirkungen kompromittiert wird. Dies limitiert eine effektive Behandlung vor allem bei den dann meist erforderlichen Kombinationstherapien.</p> <p><u>Die S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom schreibt hierzu (Auszüge) [1]:</u></p> <p>Statement 1-1-7: Lebensqualität</p> <p><i>Patienten mit einem Reizdarmsyndrom erfahren eine deutliche Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität im Vergleich zur Normalpopulation, im Vergleich zu anderen chronischen Erkrankungen erfahren die Reizdarmpatienten z.T. eine stärkere Beeinträchtigung.</i></p> <p>Statement 4-1-4:</p> <p><i>Auf Grund der Heterogenität des Reizdarmsyndroms gibt es keine Standardtherapie. Deswegen hat jede Therapie zunächst probatorischen</i></p>	<p>führung bilden. (TG, S. 5)</p> <p>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. [...]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. (TG, S. 4)</p>

Stellungnehmer: Professor Dr. med. Layer, Hamburg; Dr. med. Andresen, Hamburg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Charakter.</i></p> <p>Im Gegensatz zu den bisherigen Therapieoptionen steht mit Linaclotid nun erstmals ein Medikament für das Reizdarmsyndrom mit Obstipation zur Verfügung, das in großen Studien eine signifikante therapeutische Wirksamkeit für den gesamten Symptomkomplex gezeigt hat.</p>	<p>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 CSBM⁴³ (Kriterium der FDA⁴⁴) sowie abdominelle Schmerzen und Beschwerden, Grad der Verbesserung der RDS-Symptome (Kriterien der EMA⁴⁵) und weiterer sekundärer Endpunkte. (TG, S. 5f.)</p>

⁴³ Complete spontaneous bowel movement (vollständige spontane Stuhlgänge)

⁴⁴ U.S. Food and Drug Administration

⁴⁵ European Medicines Agency

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Professor Dr. med. Layer, Hamburg; Dr. med. Andresen, Hamburg

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V vom 30.07.2013 zu dem Schluß, dass die Studien des neuen Wirkstoffs Linaclotid zur Behandlung des Reizdarmsyndroms vom Obstipationstyp „keinen Zusatznutzen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigen konnten“. Als Vergleichstherapie wurde definiert: <i>Ernährungsumstellung nach ärztlicher Anordnung und symptomatische Therapie</i></p> <p>Dieses Argument kann auf formaler Ebene nachvollzogen werden, denn bei den Zulassungsstudien handelte es sich um Placebo-kontrollierte und nicht um Komparator-Studien. Inhaltlich läßt sich allerdings annehmen, daß den Patienten in diesen Studien kein effektiver Therapieansatz vorenthalten wurde, wie im Folgenden dargelegt.</p>	<p>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 The-</p>

Stellungnehmer: Professor Dr. med. Layer, Hamburg; Dr. med. Andresen, Hamburg

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>rapieoptionen und deren 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. (TG, S. 7f.)</p> <p>Aus den vorliegenden Unterlagen ist nicht zu ersehen, dass die Patienten im Lauf ihrer langjährigen Erkrankungshistorie, 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. (TG, S.8)</p>
IQWiG Dossier- bewertung S. 3-5, 12, 21	<p>Ernährungsumstellung Beim Reizdarmsyndrom sind allgemeine „ärztliche Anordnungen zur Ernährungsumstellung“ nicht evidenzbasiert.</p> <p><u>Die S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom schreibt zum Thema Ernährung (Auszüge) [1]:</u></p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: Professor Dr. med. Layer, Hamburg; Dr. med. Andresen, Hamburg

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Statement 4-2-2:</p> <p><i>Symptombeeinflussung durch Lebensstil-Modifikation: Es gibt keine generellen Ernährungs- und Lebensstil-Empfehlungen beim Reizdarmsyndrom.</i></p>	Hinweise zu ballaststoffreicher Kost enthalten. (TG, S. 4)
IQWiG Dosier- bewertung S. 13, 15	<p>Symptomatische Therapie</p> <p>Die Linaclotid-Zulassungsstudien wurden an Patienten mit chronischem (mittlere Erkrankungsdauer 13 Jahre), insbesondere aber auch <u>therapierefraktärem</u> Krankheitsbild durchgeführt. Angesichts der langen Vorgeschichte ist nämlich davon auszugehen, dass die meisten Patienten das gesamte Spektrum der verfügbaren Therapie-Optionen (erfolglos) ausprobiert hatten (bei erfolgreicher Vorbehandlung wären sie wohl nicht mit hoher Symptomlast in die Studien rekrutiert worden). Auch wenn die Unzufriedenheit mit diesen vorherigen Therapieversuchen in den Linaclotid-Studienunterlagen nicht explizit dokumentiert ist, so kann doch die Bereitschaft der Patienten, sich in eine placebokontrollierte Studie mit einer neuen Substanz einschließen zu lassen, als deutliches Indiz dafür gewertet werden, daß die bisherigen therapeutischen Maßnahmen nicht zu einer befriedigenden Beschwerdelinderung geführt hatten.</p>	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 situationsgerechte Adaptation sind allerdings in Anbetracht des Krankheitsschweregrades der Zielpopulation und der typischen fluktuierenden Verläufe zwingend erforderlich. Damit ist in den Studien eine suffizien-

Stellungnehmer: Professor Dr. med. Layer, Hamburg; Dr. med. Andresen, Hamburg

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Übrigen war während der Studien ja auch eine Reihe von prinzipiell geeigneten Begleit-Therapien erlaubt: die fortgeführte Einnahme von Ballaststoffen, Probiotika, Antidepressiva sowie zusätzlich ein Laxans als Notfalltherapie.</p> <p>Es ist zu fordern, dass der pU Studien vorlegt, die diese (indirekten) Hinweise auf einen Zusatznutzen von Linaclotid bei dieser Patientengruppe direkt prüfen.</p> <p>Insgesamt belegen die vorliegenden Daten aus den Linaclotid-Studien eine so deutliche, überzeugende und klinisch relevante Wirksamkeit [2-4], wie sie bei diesem Krankheitsbild bisher für keine verfügbare Vergleichstherapie bekannt ist: Linaclotid ist die erste Substanz beim Reizdarmsyndrom, deren Studiener-</p>	<p>te, 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. (TG, S. 7f.)</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Professor Dr. med. Layer, Hamburg; Dr. med. Andresen, Hamburg

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gebnisse sämtliche Anforderungen sowohl der EMA wie auch der FDA hochsignifikant erfüllten. Konkret wurden alle primären, kombinierten und sekundären Endpunkte erreicht und das gesamte Symptomspektrum ebenso wie die Lebensqualität klinisch relevant gebessert.</p> <p>Schwere unerwünschte Ereignisse wurden dabei nicht häufiger als bei Placebo beobachtet. Die einzige Nebenwirkung (Diarrhoe) ist als Ausdruck einer überschießenden therapeutischen Wirkung zu interpretieren. Ein besonderer Vorteil von Linaclotid ist</p>	<p>Der Wirksamkeitsnachweis, auf dem die Zulassung basiert, liegt für einen sechsmonatigen Zeitraum vor.</p> <p>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 CSBM⁴⁶ (Kriterium der FDA⁴⁷) sowie abdominelle Schmerzen und Beschwerden, Grad der Verbesserung der RDS-Symptome (Kriterien der EMA⁴⁸) und weiterer sekundärer Endpunkte. (TG, S. 5f.)</p> <p>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 Placebothherapie auf. Davon litten im Linaclotid-</p>

⁴⁶ Complete spontaneous bowel movement (vollständige spontane Stuhlgänge)

⁴⁷ U.S. Food and Drug Administration

⁴⁸ European Medicines Agency

Stellungnehmer: Professor Dr. med. Layer, Hamburg; Dr. med. Andresen, Hamburg

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die fehlende systemische Exposition, was zu der Sicherheit und Verträglichkeit der Substanz erheblich beiträgt.	<p>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 %). [...] 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. (TG, S.8)</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Professor Dr. med. Layer, Hamburg; Dr. med. Andresen, Hamburg

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung</p> <p>(wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
		<p>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. (TG, S. 10)</p>
IQWiG Dossier- bewertung S. 17, 23	<p>Therapiedauer</p> <p>Ein weiterer Kritikpunkt des IQWiG betrifft die Therapiedauer der Studien, nämlich dahingehend, dass für eine Nutzenbewertung nur eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten (24 Wochen) anerkannt wird.</p> <p>Auch wenn es sich bei dem Reizdarmsyndrom um eine chronische Erkrankung handelt, so ist das Beschwerdebild in seiner Ausprägung und Art typischerweise fluktuierend und bedarf daher nicht grundsätzlich einer Dauertherapie. Vielmehr nehmen Reizdarm-Patienten üblicherweise Medikamente bei ihrem Beschwerdemaximum und setzen sie bei Besserung nach gewis-</p>	<p>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. (TG, S.8)</p>

Stellungnehmer: Professor Dr. med. Layer, Hamburg; Dr. med. Andresen, Hamburg

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ser Zeit wieder ab. Wenn eine Reizdarm-Therapie wie Linaclotid also rein symptomatisch wirkt und den Krankheitsverlauf nicht moduliert, ist so ein Vorgehen medizinisch sinnvoll und vertretbar. Daher wird in keinem Fall von vorneherein eine Dauer-Therapie angestrebt.</p> <p><u>Die S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom schreibt zur Therapiedauer [1]:</u> Statement 4-1-3: <i>Ein erfolgreiches medikamentöses Therapieregime kann fortgesetzt, verändert (z. B. als Bedarfs- anstelle der Dauermedikation) oder im Sinne eines Auslassversuchs unterbrochen werden. Diese Optionen gelten auch für nicht-medikamentöse Behandlungskonzepte. Hierüber sollte in Absprache mit dem Patienten sowie substanz- bzw. interventionsabhängig entschieden werden.</i></p> <p>Längerfristige oder wiederholte Therapien mit Linaclotid könnten nur für Patienten mit gutem langfristigem Ansprechen und rückkehrender Symptomlast nach zwischenzeitlichem Absetzen sinnvoll sein. Daher wurde zum Zeitpunkt der Studienplanung von den Zulassungsbehörden EMA und FDA auch eine Therapiedauer von 12 Wochen als ausreichende Therapiezeit aner-</p>	

Stellungnehmer: Professor Dr. med. Layer, Hamburg; Dr. med. Andresen, Hamburg

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kannt, um beim Reizdarmsyndrom eine Effektivität der Substanz gegenüber der Vergleichsbehandlung zu untersuchen.</p>	
<p>IQWiG Dosier- bewertung S.. 30/31</p>	<p>Trizyklische Antidepressiva</p> <p>Das IQWiG zieht zu einem Vergleich der Therapiekosten die trizyklischen Antidepressiva Amitriptylin und Imipramin heran. Hier wäre anzumerken, daß trizyklische Antidepressiva aufgrund ihrer obstipierenden Wirkung als Therapieoption beim RDS-O kontraindiziert sind. Bei dieser Reizdarm-Untergruppe sollten als Antidepressiva SSRIs zum Einsatz kommen.</p> <p><u>Die S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom schreibt hierzu (Auszüge) [1]:</u></p> <p>Statement 6-1-8:</p> <p><i>Bei RDS vom Obstipationstyp sollen trizyklische Antidepressiva nicht verschrieben werden.</i></p>	<p>Angesichts der anticholinergen Wirkkomponente trizyklischer Antidepressiva, wie z. B. Amitriptylin und Imipramin, wird eine Anwendung dieser Wirkstoffgruppe beim Reizdarmsyndrom vom Obstipationstyp nicht empfohlen¹. (TG, S. 10)</p>

Stellungnehmer: Professor Dr. med. Layer, Hamburg; Dr. med. Andresen, Hamburg

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>[Evidenzgrad A, Empfehlungsstärke ↓↓, Konsens]</p> <p>Statement 8-1-12</p> <p><i>SSRI können bei therapierefraktärem RDS-O, insbesondere bei im Vordergrund stehenden Schmerzen und/oder psychischer Komorbidität versucht werden</i></p> <p>[Evidenzgrad B, Empfehlungsstärke ↑, Konsens]</p>	
	<p>Fazit:</p> <p>Als Ärzte mit besonderer langjähriger Erfahrung in der zum Teil frustranen und frustrierenden Behandlung dieses vielschichtigen Krankheitsbildes sind wir sowohl anhand der wissenschaftlichen Datenlage als auch der bisherigen klinischen Erfahrung davon überzeugt, dass Linaclotid für die Untergruppe der erfolglos ausbehandelten Patienten mit Obstipations-Reizdarmsyndrom einen ausgeprägten, bisher für keine andere verfügbare Therapie in diesem Ausmaß gezeigten Nutzen bietet und somit unser therapeutisches Spektrum relevant erweitert und ergänzt. Zudem ist davon auszugehen, dass eine erfolgreiche Symptomlinderung bei diesen Patienten Folgekosten in</p>	<p>[...] 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. (TG, S. 9)</p>

Stellungnehmer: Professor Dr. med. Layer, Hamburg; Dr. med. Andresen, Hamburg

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Form von häufigen Arztkontakten, Wiederholungsdiagnostik und Arbeitsausfall erheblich verringern kann.</p> <p>Vor diesem Hintergrund sollte unbedingt gewährleistet werden, dass unseren Patienten diese signifikante Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten nicht vorenthalten wird, auch wenn eine formale „Head-to-Head“-Vergleichsstudie zu anderen Therapieansätzen nicht vorliegt.</p>	<p>§ 130b Absatz 3 SGB V:</p> <p>„Für ein Arzneimittel, das nach dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a keinen Zusatznutzen hat und keiner Festbetragsgruppe zugeordnet werden kann, ist ein Erstattungsbetrag nach Absatz 1 zu vereinbaren, der nicht zu höheren Jahrestherapiekosten führt als die nach § 35a Absatz 1 Satz 7 bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie. [...]“</p> <p>Der Einsatz von SSRI in der hier vorliegenden Indikation ist nicht durch die Zulassung dieser Wirkstoffgruppe abgedeckt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Rao, S., et al., *A 12-week, randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation*. Am J Gastroenterol, 2012. **107**(11): p. 1714-24; quiz p 1725.
2. Chey, W.D., et al., *Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety*. Am J Gastroenterol, 2012. **107**(11): p. 1702-12.
3. Quigley, E.M., et al., *Randomised clinical trials: linaclotide phase 3 studies in IBS-C - a prespecified further analysis based on European Medicines Agency-specified endpoints*. Aliment Pharmacol Ther, 2013. **37**(1): p. 49-61.
4. Layer, P., et al., *[Irritable bowel syndrome: German consensus guidelines on definition, pathophysiology and management]*. Z Gastroenterol, 2011. **49**(2): p. 237-93.

5.5 Stellungnahme der Ironwood Pharmaceuticals

Datum	22. August 2013
Stellungnahme zu	Linaclotid (Constella®)
Stellungnahme von	Ironwood Pharmaceuticals

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Ironwood Pharmaceuticals

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ironwood Pharmaceuticals gibt im Hinblick auf die Nutzenbewertung von Linaclotid (Constella ®) die folgende Stellungnahme ab:</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>Laut G-BA besteht die zweckmäßige Vergleichstherapie aus einer Ernährungsumstellung gemäß ärztlicher Beratung sowie einer symptomorientierten Behandlung (Obstipation, Blähungen, Krämpfe und Schmerzen).</p> <p>1. Zur Aussage des IQWiG, dass keine Ernährungsumstellung als Voraussetzung für die Nutzenbewertung erfolgte:</p> <ul style="list-style-type: none">• Zur Einhaltung der FDA- und EMA-Leitlinien müssen klinische Studien zu einer neuen chemischen Substanz angemessen und gut kontrolliert sein und die Störfaktoren müssen konstant bleiben. Entsprechend veröffentlichter Literatur [1] und nach Auskunft von Gastroenterologen mit Erfahrung in klinischen Studien zum RDS-O wurden die Ernährung und bestimmte Begleitmedikationen als Faktoren erkannt, die sich potenziell störend auf die in der klinischen Studie zu Linaclotid untersuchten Behandlungseffekte auswirken. Bei den Zulassungsstudien MCP-103-302 und LIN-MD-31 waren daher während der gesamten Studiendauer ein stabiles Ernährungsregime und Einschränkungen der Begleitmedikationen vorgeschrieben.• In der Phase-IIb-Studie MCP-103-202 stand es den Patienten frei, ihre Ernährung und Lebensweise beliebig zu ändern.• Laut dem EMEA/CPMP-Dokument Points to Consider on the Evaluation of Medicinal Products for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome mussten die Patienten ihre übliche Ernährung und Lebensweise	

Stellungnehmer: Ironwood Pharmaceuticals

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>während der Dauer der Studie beibehalten. [2]</p> <ul style="list-style-type: none"> Die kürzlich veröffentlichte „Guideline on the evaluation of medicinal products for the treatment of irritable bowel syndrome“ (Entwurf) der Europäischen Arzneimittel-Agentur vermerkt, dass Lebensweise und Ernährung bei der RDS-Behandlung vor Studieneintritt stabil einzustellen und während der Dauer der klinischen Studie unverändert beizubehalten seien [3]. <p>Zusammenfassung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nach Auskunft von Gastroenterologen mit Erfahrung in klinischen Studien zum RDS-O waren Patienten in den Phase-III-Studien MCP-103-302 und LIN-MD-31 gehalten, während der gesamten Studiendauer auf jegliche wesentliche Änderungen ihrer Lebensweise, die die Symptome des RDS-O beeinflussen könnten, zu verzichten (z. B. Ernährungsumstellung oder Umstellung der sportlichen Betätigung). Wenn die Patienten eine konstante Dosis an Ballaststoffen (z. B. Psyllium) und/oder Probiotika einnahmen und zudem zustimmten, das Regime während der Studiendauer nicht zu verändern, wurden sie zur Teilnahme an den Studien zugelassen. Zur Überprüfung der Compliance wurden die Patienten bei jedem Besuch zu ihrer Medikation befragt. Die in Deutschland geltenden klinischen Leitlinien für RDS fordern eine individuelle Ernährungsberatung auf der Grundlage der Symptome und der individuellen Verträglichkeiten des Patienten (z. B. Kohlenhydratmalabsorptionssyndrom, Nahrungsmittelunverträglichkeiten, Anwendung von Quellmitteln und Probiotika). Darüber hinaus hat die American College of Gastroenterology Task Force on IBS eine Ernäh- 	<p>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 situationsgerechte Adaptation sind allerdings in Anbetracht des Krankheitsschweregrades der Zielpopulation und der typischen fluktuierenden Verläufe zwingend erforderlich.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ernährungsumstellung als alleinige Maßnahme zur Behandlung von rezidivierenden abdominellen und chronischen Obstipationssymptomen aufgrund der schwachen Evidenzlage (Grad 2C) als schwache Empfehlung eingestuft [4]. In einem Cochrane-Übersichtsartikel von europäischen Prüfarzten wurde festgestellt, dass keine eindeutigen Belege für die Wirksamkeit von Quellmitteln bei der Behandlung des RDS vorliegen [5]. Bei bestimmten RDS-O-Patienten kann die ergänzende Gabe von Ballaststoffen zudem die Blähungssymptome verstärken [4].</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fazit: Es gibt keinen Grund zur Annahme, dass die an dieser Studie beteiligten Ärzte die Patienten nicht gemäß den Leitlinien für die Behandlung des RDS-O behandelt haben. • Für die Phase-IIb-Studie MCP-103-202 galten keine Ein- oder Ausschlusskriterien hinsichtlich der Ernährung, und die Patienten waren nicht gehalten, auf wesentliche Änderungen ihrer Lebensweise, die die Symptome des RDS-O beeinflussen könnten, zu verzichten, z. B. Ernährungsumstellung oder Umstellung der sportlichen Betätigung. In dieser Studie ohne Einschränkungen hinsichtlich Ernährung und sportlicher Betätigung beobachteten die mit Linaclotid behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo behandelten Patienten einen statistisch signifikanten Nutzen bei der Linderung ihrer abdominellen Symptome (abdominelle Schmerzen, abdominelle Beschwerden, abdominelle Blähungen) und ihrer Darmsymptome (CSBM, SBM, Stuhlkonsistenz, schmerzhafter Stuhlgang) [6]. • Die Ergebnisse der Phase-IIb-Studie und der Phase-III-Studien zum 	<p>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. (TG, S. 7f.) [...]</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Ironwood Pharmaceuticals

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>RDS-O belegen, dass Linaclotid im Vergleich zu Placebo unabhängig von Einschränkungen bei der Ernährung und der sportlichen Betätigung einen statistisch signifikanten Nutzen bei der Linderung von abdominellen Symptomen (abdominelle Schmerzen, abdominelle Beschwerden, abdominelle Blähungen) und Darmsymptomen (CSBM, SBM, Stuhlkonsistenz, schmerzhafter Stuhlgang) zeigte [6-8].</p>	<p>die Ernährungsgewohnheiten umfasst sind. Aus den vorliegenden Unterlagen ist nicht zu ersehen, dass die Patienten im Lauf ihrer langjährigen Erkrankungshistorie, 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. (TG, S. 8)</p>
<p>Studiendauer</p> <p>2. Zur Aussage des IQWiG, dass die Studiendauer von 12 Wochen für die Bewertung des Zusatznutzens zu kurz war:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Laut den EMEA Points to Consider on the Evaluation of Medicinal Products for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome ist eine Mindestbehandlungsdauer von 4 Wochen erforderlich, damit die Wirksamkeit einer kurzfristigen RDS-Behandlung bewertet werden kann. Zur Bewertung der langfristigen Dauerbehandlung ist in RDS-Studien eine aktive Behandlungsdauer von 6 Monaten erforderlich [2]. • In der Stellungnahme des IQWiG zu Linaclotid vom 1. August 2013 wurde eine Studiendauer von 24 Wochen als ausreichender Zeitraum für den Nachweis der Behandlungseffekte erachtet. • In der Studie MCP-103-302 wurde die Behandlung mit Linaclotid im Vergleich zu Placebo bei RDS-O-Patienten über eine aktive Behandlungsdauer von vollen 26 Wochen untersucht. <p>Zusammenfassung:</p>	<p>Im Hinblick auf die Aussagesicherheit zur langfristigen Wirk-</p>

Stellungnehmer: Ironwood Pharmaceuticals

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Die EMEA Points to Consider on the Evaluation of Medicinal Products for the Treatment of Irritable Bowel Syndrome [2]<ul style="list-style-type: none">○ empfiehlt zur Bewertung der kurzfristigen Wirksamkeit ein placebokontrolliertes, doppelblindes Studiendesign mit Parallelgruppen und einer Dauer von mindestens 4 Wochen○ berücksichtigt den zyklischen Verlauf des RDS und erachtet eine aktive Behandlungsdauer von vollen 6 Monaten als erforderlich für die Feststellung, ob eine identische Reaktion auf die langfristige Behandlung zu erwarten ist. <p>Die Phase-III-Studien (MCP-103-302 und LIN-MD-31) zeigten einen raschen und anhaltenden Effekt von Linaclotid im Vergleich zu Placebo. Die Effekte wurden schon nach einer Woche beobachtet und hielten bei den im Studienprotokoll definierten Zeitpunkten zur Bewertung der Behandlung nach 12 bzw. 26 Wochen nach wie vor an [7, 8].</p>	<p>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. (TG, S. 8)</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Ironwood Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 16	<p>Anmerkung:</p> <ul style="list-style-type: none"> In allen drei klinischen Studien war die Anwendung einer Notfallmedikation relativ konstant und gering. In den Studien MCP-103-302, LIN-MD-31 und MCP-103-202 war es den Patienten gemäß dem Protokoll gestattet, eine Notfallmedikation zur Linderung von Obstipationssymptomen anzuwenden, wenn diese Symptome unerträglich wurden [6-8]. (Siehe nachstehende Datentabelle.) 	<p>Für die weiteren krankheitsbezogenen Symptome des RDS-O (Schmerz, Blähungen, Krämpfe) war keine (Notfall-) Arzneimitteltherapie vorgesehen. (TG, S. 7)</p>

Stellungnehmer: Ironwood Pharmaceuticals

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
	<table border="1" data-bbox="376 528 1198 1038"> <tr> <th colspan="3">Anwendung einer Notfallmedikation während der 12-wöchigen Behandlungsphase</th> </tr> <tr> <th colspan="3">Tage (%) mit Notfallmedikation</th> </tr> <tr> <th>STUDIE</th> <th>PLACEBO</th> <th>LIN 290 µg</th> </tr> <tr> <td>202^a</td> <td>2,07</td> <td>0,95</td> </tr> <tr> <td>302^b</td> <td>10,48</td> <td>6,05</td> </tr> <tr> <td>31^b</td> <td>10,10</td> <td>5,49</td> </tr> <tr> <td colspan="3"> ^a Bisacodyl oral bis zu 15 mg täglich, Bisacodyl Zäpfchen oder Natrium-/Phosphateinlauf ^b Bisacodyl 5 mg Tablette oder 10 mg Zäpfchen </td> </tr> </table> <ul style="list-style-type: none"> In den Studien MCP-103-302 und LIN-MD-31 wurde die Patientenzufriedenheit mit der Behandlung erfasst. In allen Studien lag die mittlere Behandlungszufriedenheit in den Linaclotid-Behandlungsgruppen höher als in den Placebo-Gruppen, was zuverlässig darauf hinweist, dass die symptomorientierte Behandlung ausreichend war. (Siehe nachstehende Datentabelle.) 	Anwendung einer Notfallmedikation während der 12-wöchigen Behandlungsphase			Tage (%) mit Notfallmedikation			STUDIE	PLACEBO	LIN 290 µg	202 ^a	2,07	0,95	302 ^b	10,48	6,05	31 ^b	10,10	5,49	^a Bisacodyl oral bis zu 15 mg täglich, Bisacodyl Zäpfchen oder Natrium-/Phosphateinlauf ^b Bisacodyl 5 mg Tablette oder 10 mg Zäpfchen			<p>Eine Bewertung der Relevanz der vorgelegten Daten zu Behandlungszufriedenheit ist mangels Angaben zum Erhebungsinstrument, dessen Validierung und der Quelle der Datentabelle nicht möglich. Diese Daten waren weiterhin nicht Teil des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers.</p>
Anwendung einer Notfallmedikation während der 12-wöchigen Behandlungsphase																							
Tage (%) mit Notfallmedikation																							
STUDIE	PLACEBO	LIN 290 µg																					
202 ^a	2,07	0,95																					
302 ^b	10,48	6,05																					
31 ^b	10,10	5,49																					
^a Bisacodyl oral bis zu 15 mg täglich, Bisacodyl Zäpfchen oder Natrium-/Phosphateinlauf ^b Bisacodyl 5 mg Tablette oder 10 mg Zäpfchen																							

Stellungnehmer: Ironwood Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<table border="1" data-bbox="353 528 1160 1082"> <thead> <tr> <th colspan="3" data-bbox="353 528 1160 580">Behandlungszufriedenheit (ITT-Population)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="353 580 1160 762">Angabe auf einer Skala von 1 bis 5: 1 = sehr unzufrieden; 2 = eher unzufrieden; 3 = mittelmäßig zufrieden; 4 = eher zufrieden; 5 = sehr zufrieden.</td> </tr> <tr> <th data-bbox="353 762 584 815">STUDIE</th> <th data-bbox="584 762 792 815">PLACEBO</th> <th data-bbox="792 762 1160 815">LIN 300 µg</th> </tr> <tr> <td data-bbox="353 815 584 868">202</td> <td data-bbox="584 815 792 868">2,8</td> <td data-bbox="792 815 1160 868">3,7</td> </tr> <tr> <td data-bbox="353 868 584 920">302*, EOT</td> <td data-bbox="584 868 792 920">2,3</td> <td data-bbox="792 868 1160 920">3,6</td> </tr> <tr> <td data-bbox="353 920 584 973">302, Woche 12</td> <td data-bbox="584 920 792 973">2,3</td> <td data-bbox="792 920 1160 973">3,5</td> </tr> <tr> <td data-bbox="353 973 584 1026">31</td> <td data-bbox="584 973 792 1026">2,4</td> <td data-bbox="792 973 1160 1026">3,3</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="353 1026 1160 1082">* berechnet am Ende der Behandlungsdauer/Woche 26</td> </tr> </tbody> </table> <ul data-bbox="322 1155 1196 1289" style="list-style-type: none"> • In den Phase-III-Studien MCP-103-302 und LIN-MD-31 bewirkte die Behandlung mit Linaclotid schon nach einer Behandlungsdauer von einer Woche eine statistisch signifikante, klinisch bedeutsame Linderung der abdominalen Symptome 	Behandlungszufriedenheit (ITT-Population)			Angabe auf einer Skala von 1 bis 5: 1 = sehr unzufrieden; 2 = eher unzufrieden; 3 = mittelmäßig zufrieden; 4 = eher zufrieden; 5 = sehr zufrieden.			STUDIE	PLACEBO	LIN 300 µg	202	2,8	3,7	302*, EOT	2,3	3,6	302, Woche 12	2,3	3,5	31	2,4	3,3	* berechnet am Ende der Behandlungsdauer/Woche 26			<p data-bbox="1218 1145 2069 1279">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</p>
Behandlungszufriedenheit (ITT-Population)																										
Angabe auf einer Skala von 1 bis 5: 1 = sehr unzufrieden; 2 = eher unzufrieden; 3 = mittelmäßig zufrieden; 4 = eher zufrieden; 5 = sehr zufrieden.																										
STUDIE	PLACEBO	LIN 300 µg																								
202	2,8	3,7																								
302*, EOT	2,3	3,6																								
302, Woche 12	2,3	3,5																								
31	2,4	3,3																								
* berechnet am Ende der Behandlungsdauer/Woche 26																										

Stellungnehmer: Ironwood Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(abdominelle Schmerzen, abdominelle Beschwerden, abdominelle Blähungen) und der Darmsymptome (CSBM, SBM, Stuhlkonsistenz, schmerzhafter Stuhlgang); diese Linderung hielt auch bei der Bewertung nach 12 bzw. 26 Wochen nach wie vor an. Das Studiendesign wurde so flexibel gestaltet, dass die Anwendung einer Notfallmedikation bei Obstipation zulässig war, ohne dass die Aussagekraft der symptom-spezifischen Wirksamkeitsbewertung beeinträchtigt würde. Die seltene Anwendung einer Notfallmedikation und die hohe Zufriedenheit der mit Linaclotid behandelten Patienten liefert weitere Belege für die ausreichende Symptomlinderung als Reaktion auf Linaclotid [7, 8].</p>	<p>Überlegenheit von Linaclotid hinsichtlich der Endpunkte abdominelle Schmerzen und CSBM⁴⁹ (Kriterium der FDA⁵⁰) sowie abdominelle Schmerzen und Beschwerden, Grad der Verbesserung der RDS-Symptome (Kriterien der EMA⁵¹) 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. (TG, S. 5f.)</p> <p>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</p>

⁴⁹ Complete spontaneous bowel movement (vollständige spontane Stuhlgänge)

⁵⁰ U.S. Food and Drug Administration

⁵¹ European Medicines Agency

Stellungnehmer: Ironwood Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Therapie an ihre individuelle Krankheitssituation nicht möglich. Die Verfügbarkeit aller Therapieoptionen und deren situationsgerechte Adaptation sind allerdings in Anbetracht des Krankheitschweregrades 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. (TG, S. 7f.)</p> <p>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 Placebothherapie auf. Davon litten im Linaclotid-Regime 91 Patienten, im Placebo-Regime 6 Patienten unter mittelschweren bis schweren Durchfällen. Bei 50 % der betroffenen Linaclotid-</p>

Stellungnehmer: Ironwood Pharmaceuticals

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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 %). (TG, S. 8)

Literaturverzeichnis

1. Drossman, D.A., et al., *AGA technical review on irritable bowel syndrome*. Gastroenterology, 2002. 123(6): p. 2108-31.
2. European Medicines Agency (EMA). *Points to consider on the evaluation of medicinal products for the treatment of irritable bowel syndrome*. 2003 19 March 2003 [cited 2013 August]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003187.pdf.
3. European Medicines Agency (EMA). *Guideline on the evaluation of medicinal products for the treatment of irritable bowel syndrome*. 2013 27 June 2013 [cited 2013 August]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/07/WC500146176.pdf.
4. Brandt, L.J., et al., *An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome*. Am J Gastroenterol, 2009. 104 Suppl 1: p. S1-35.
5. Quatero, A.O., et al., *Bulking agents, antispasmodic and antidepressant medication for the treatment of irritable bowel syndrome*. Cochrane Database Syst Rev, 2005(2): p. CD003460.
6. Johnston, J.M., et al., *Linaclotide improves abdominal pain and bowel habits in a phase IIb study of patients with irritable bowel syndrome with constipation*. Gastroenterology, 2010. 139(6): p. 1877-1886 e2.
7. Chey, W.D., et al., *Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety*. Am J Gastroenterol, 2012. 107(11): p. 1702-12.
8. Rao, S., et al., *A 12-week, randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation*. Am J Gastroenterol, 2012. 107(11): p. 1714-24.

5.6 Stellungnahme der Medizinischen Klinik der LMU München (Prof. Dr. Martin Storr)

Datum	<< 08.Juli.2013 >>
Stellungnahme zu	<< Linaclotid/Constella >>
Stellungnahme von	<< Prof. Dr. Martin Storr; Medizinische Klinik der LMU München >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Martin Storr

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <p>Die vom IQWiG vorgeschlagene Vergleichstherapie deckt sich weder mit der gängigen klinischen Praxis noch mit der Leitlinie-Reizdarm der DGVS aus dem Jahre 2011 und bedarf meiner Meinung nach einer Korrektur. Laut Leitlinie existiert keine einheitliche Ernährungsempfehlung für alle Patienten mit einer Reizdarmkrankung, daher gibt es auch im klinischen Alltag keine Ernährungsempfehlungen. (Literatur 1) Um derartige Empfehlungen aussprechen zu können, müssten zunächst klinische Studien Konzepte erarbeiten und dann überprüfen. Weiterhin müssten die Fachgesellschaften dann Ernährungsberatungen und ein standardisiertes Vorgehen definieren. Mir sind derartige Konzepte nicht bekannt, so dass unklar bleibt an welche Ernährungsumstellung das IQWiG denkt. Derartige Ernährungskonzepte wären, sofern zukünftige Studien einen Nutzen zeigen, wünschenswert, dies ist aber aktuell nicht etabliert. Ebenso ist keine symptomorientierte Behandlung bekannt, die zielgerichtet 2 Symptome mit entsprechenden Mechanismen behandelt, so dass eine solche Therapie auch zunächst erst entwickelt werden müsste. (Literatur 1)</p>	<p>Nach Maßgabe des § 35a Absatz 1 zur Bewertung des Nutzens von Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen legt der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie fest.</p> <p>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. (TG, S. 3f.)</p> <p>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. (TG, S. 4)</p> <p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Martin Storr

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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, Spasmodika 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. (TG, S. 5)</p>
<p><u>Zusatznutzen:</u> Der Zusatznutzen ist insofern schwierig zu beurteilen, da es keine etablierte Vergleichstherapie gibt, da es keine etablierte Therapie gibt, die zielgerichtet 2 Symptome mit entsprechenden Mechanismen behandelt. Geht man aber davon aus, dass Linaclotid z.B. in der Studie von Chey für das Symptom Obstipation eine number needed to treat (NNT) von 4, für das Symptom Schmerz eine</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Martin Storr

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>NNT von 6,9 und für den kombinierten Endpunkt der Linderung von 2 Symptomen eine NNT von 5,1 aufweist, so ist mir kein Präparat bekannt, das bei der obstipationsbetonten Reizdarmerkrankung eine NNT von 4 unterbieten kann geschweige denn eine NNT für einen kombinierten Endpunkt aufweist. Meines Erachtens ist hier ein enormer Zusatznutzen für Linaclotid belegt. (Literatur 2)</p>	<p>Quellstoffe mit hohem Anteil an löslichen Ballaststoffen, Spasmodika 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. (TG, S. 5)</p> <p>Der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie symptomorientierte Behandlung (Obstipation, Blähungen, Krämpfe, Schmerzen) ist nicht belegt. (TG, S. 5)</p> <p>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:</p> <p>In allen drei vom pharmazeutischen Unternehmer eingeschlossenen Studien ist die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt. [...] (TG, S. 6)</p>
<p><u>Studienlänge:</u></p>	<p>Im Hinblick auf die Aussagesicherheit zur langfristigen Wirksam-</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Martin Storr

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aus meiner langjährigen Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit einer Reizdarmerkrankung weiß ich, dass die Symptome der Patienten intermittierend auftreten und zur Diagnose nach den ROM III Kriterien über einen Zeitraum von 3 Monaten in den letzten 12 Monaten bestanden haben sollen. Ziel der Behandlung ist es meines Erachtens aber nicht die Patienten zu chronischen Medikamenteneinnehmern zu erziehen, sondern entsprechend Ihrer Symptome für zeitlich limitierte Phasen in Ihrem Leben zu behandeln. Eine Studiendauer von 12 Wochen und die Zusatzstudie über 24 Wochen decken sich sehr gut mit der zeitlichen Länge der zu erwartenden Therapie für den größten Teil der Patienten mit einer obstipationsbetonten Reizdarmerkrankung.</p>	<p>keit 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. (TG, S. 8)</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Martin Storr

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S 21 Z 20- 23	<p>Anmerkung:</p> <p>Gemäß dieser Anforderung hat der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt definiert: die Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie die symptomorientierte Behandlung (Obstipation, Blähungen, Krämpfe, Schmerzen).</p> <p>Diese Einschätzung ist unzulässig, da eine derartige Ernährungsempfehlung weder von den Fachgesellschaften und den Leitlinien empfohlen wird, noch ist eine derartige Ernährungsumstellung etabliert, so dass unklar ist, was empfohlen werden sollte. (Literatur 1)</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Gemäß dieser Anforderung hat der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt definiert: die Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie die symptomorientierte Behandlung (Obstipation, Blähungen, Krämpfe, Schmerzen).</p>	<p>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 orien-</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Martin Storr

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		tierter symptomatischer Therapieansatz empfohlen, dessen Grundlage entsprechende Empfehlungen zur Ernährung und allgemeinen Lebensführung bilden. (TG, S. 5)
S18 Z 22- 23	<p>Anmerkung:</p> <p>Die Behandlungsphasen der Studien MCP-103-202 und LIN-MD-31 waren 12 Wochen lang und sind damit für die Bewertung des Zusatznutzens von Linaclotid nicht geeignet.</p> <p>Die Studienlänge ist als ausreichend in klinisch relevant einzuschätzen. Klinisch wird ein therapeutischer Benefit nach 8 Wochen beurteilt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Behandlungsphasen der Studien MCP-103-202 und LIN-MD-31 waren 12 Wochen lang und sind damit für die Bewertung des Zusatznutzens von Linaclotid nicht geeignet.</p>	<p>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:</p> <p>[...] 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. (TG, S. 6)</p> <p>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 Unter-</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Martin Storr

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
		<p>nehmer keine Angaben gemacht. (TG, S. 8)</p>
S20 Z 6-8	<p>Anmerkung:</p> <p>Da keine relevanten Studien für die Nutzenbewertung vorgelegt wurden, gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Linaclotid zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Es gibt zwar keine direkten Vergleichsstudien von Linaclotid und anderen symptomatischen Therapien, aus der Literatur sind für symptomatische Therapien number needed to treat Daten vorhanden, die vorübergehend zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden können. Derartige Daten finden sich in Literatur 2.</p>	<p>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:</p> <p>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.</p> <p>§ 5 Absatz 1 AM-NutzenV (Stand: 13. August 2013):</p> <p>„Der Zusatznutzen ist vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier nach § 4 nachzuweisen. Der Gemeinsame Bundesausschuss hat keine Amtsermittlungspflicht.“</p>

Literaturverzeichnis

1) Leitlinie:

Z Gastroenterol. 2011 Feb;49(2):237-93. doi: 10.1055/s-0029-1245976. Epub 2011 Feb 1.

Irritable bowel syndrome: German consensus guidelines on definition, pathophysiology and management.

Layer P, Andresen V, Pehl C, Allescher H, Bischoff SC, Classen M, Enck P, Frieling T, Haag S, Holtmann G, Karaus M, Kathemann S, Keller J, Kuhlbusch-Zicklam R, Kruis W, Langhorst J, Matthes H, Mönnikes H, Müller-Lissner S, Musial F, Otto B, Rosenberger C, Schemann M, van der Voort I, Dathe K, Preiss JC; Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten; Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität.

2) Nutzenvergleich:

Eur J Gastroenterol Hepatol. 2010 Dec;22(12):1402-11. doi: 10.1097/MEG.0b013e3283405a17.

Therapy options in irritable bowel syndrome.

Enck P, Junne F, Klosterhalfen S, Zipfel S, Martens U.

5.7 Stellungnahme der Patientenorganisation MAGDA (Frau Petra Ilgenstein)

Datum	21.08.2013
Stellungnahme zu	Linaclofid
Stellungnahme von	Frau Petra Ilgenstein, Patientenorganisation MAGDA

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Patientenorganisation MAGDA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Als langjährige Leiterin der Deutschen Reizdarmselbsthilfe e.V. und als zweite Vorsitzende der derzeit neuen Patientenorganisation MAGDA habe ich mit Interesse den IQWiG-Bericht zum neuen Reizdarmmedikament Constella gelesen. Die Reizdarmselbsthilfeorganisationen haben es sich zur Aufgabe gemacht, Patienten, die unter einem Reizdarmsyndrom leiden, Hilfestellung zu geben. Aus diesem Grund ist es mir stellvertretend für viele Reizdarmpatienten ein Anliegen, zu diesem Bericht Stellung zu nehmen.</p> <p>Das Reizdarmsyndrom ist eine chronische Erkrankung, die Betroffene oft über viele Jahre und in vielen Fällen bereits von der Jugend an ein Leben lang begleitet. In diesen Jahren erleben die Patienten vielfach eine unglaubliche Odyssee an erfolglosen Eigentherapieversuchen, diagnostischen Interventionen und schul- und alternativmedizinischen Behandlungen.</p> <p>Das Grundproblem ist, dass beim Reizdarmsyndrom mit den bisher verfügbaren diagnostischen Verfahren keine nachweisbaren Veränderungen feststellbar sind. Daher wird zunächst die Diagnose Reizdarmsyndrom oft Jahre lang nicht gestellt. Da die Beschwerden jedoch weiterhin bestehen bleiben, suchen die Betroffenen in ihrer Verzweiflung die unterschiedlichsten Ärzte und alternativmedizinischen Anlaufstellen auf, in der Hoffnung, dass ihnen geholfen werden kann. Nicht selten erlebten wir, dass Reizdarmpatienten mit ganzen Ordnern</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>voll an ergebnislosen Befunden und Empfehlungen zu uns kamen.</p> <p>Der Leidensdruck aufgrund der Beschwerden selbst und dem verzweifelten Gefühl, dass einem nicht geholfen werden kann, ist bei Reizdarmpatienten oft enorm. Rund drei Viertel der Reizdarmpatienten berichten über eine erhebliche Beeinträchtigung ihres alltäglichen Lebens durch die Erkrankung. Es gibt sogar Untersuchungen, die zeigen, dass 38% der Reizdarmpatienten Selbstmordgedanken haben, die im Zusammenhang mit ihrer Erkrankung stehen. Die Selbstmordrate aufgrund eines Reizdarmsyndroms ist z.B. um das Fünffache höher als bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa!</p> <p>Wenn es ein Patient geschafft hat, nach einer solchen Odyssee endlich die Diagnose Reizdarmsyndrom gestellt zu bekommen, ergibt sich vielfach das nächste Problem: Die heute zur Verfügung stehenden medikamentösen Behandlungsoptionen erweisen sich in der Praxis oft als nicht oder nicht ausreichend wirksam. Die Patienten bekommen diverse Schmerzmittel, Krampflöser, Abführmittel, Ballaststoffe, usw. einzeln oder in Kombination verordnet, oft mit dem Ergebnis, dass die Beschwerden bestehen bleiben oder dass sich zwar einzelne Beschwerden wie z. B. eine Verstopfung verbessern, dafür andere Beschwerden wie Blähungen oder Bauchschmerzen noch verschlimmern. Sehr oft wenden sich Reizdarmpatienten an uns, die alle bisherigen schul- und alternativmedizinischen Behandlungsmöglichkeiten durchlaufen haben und deren Symptomatik unverändert besteht.</p>	<p>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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aus diesem Grund sehe ich als Patientenvertreterin einen hohen Bedarf an neuen Medikamenten bei diesem Krankheitsbild. Das neue Reizdarmpräparat Constella ist seit vielen Jahren zum ersten Mal wieder eine vielversprechende Behandlungsoption, die den Reizdarmpatienten mit Obstipation Hoffnung macht, nach ihrem, in den meisten Fällen sehr langen Leidensweg, endlich von ihren Beschwerden befreit zu werden. Von einigen Patienten habe ich bereits Rückmeldung, dass sie das neue Medikament Constella mit Erfolg eingesetzt haben. In einigen Fällen waren dies Patienten, die bereits viele Jahre schwer betroffen waren und erstmals eine spürbare Verbesserung v.a. ihrer Bauchschmerzen und Verstopfung erfahren haben.</p> <p>Aus diesem Grund verfolge ich mit Sorge die Diskussion, ob man dem neuen Medikament Constella einen Stellenwert gegenüber bestehenden Behandlungsmöglichkeiten zugesteht. Aus meiner Sicht stellt das neue Medikament Constella eine unverzichtbare Therapieoption für Ärzte und Patienten dar, in Situationen, in denen Reizdarmbeschwerden mit keiner anderen Behandlungsmöglichkeit wirksam verbessert werden konnten.</p>	<p>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. (TG, S. 5)</p> <p>Der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie symptomorientierte Behandlung (Obstipation, Blähungen, Krämpfe, Schmerzen) ist nicht belegt. [...]</p> <p>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 abdominale Schmerzen und CSBM⁵² (Kriterium der FDA⁵³) sowie abdo-</p>

⁵² Complete spontaneous bowel movement (vollständige spontane Stuhlgänge)

⁵³ U.S. Food and Drug Administration

Stellungnehmer: Patientenorganisation MAGDA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Sinne der betroffenen Patientinnen und Patienten, die an Reizdarmsyndrom mit Verstopfung leiden, hoffe ich, dass Constella diesen auch in Zukunft durch die gesetzliche Krankenversicherung in Deutschland zur Verfügung gestellt wird.</p>	<p>minelle Schmerzen und Beschwerden, Grad der Verbesserung der RDS-Symptome (Kriterien der EMA⁵⁴) und weiterer sekundärer Endpunkte. [...]</p> <p>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:</p> <p>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. (TG, S. 5f.)</p> <p>§ 130b Absatz 3 SGB V:</p> <p>„Für ein Arzneimittel, das nach dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a keinen Zusatznutzen hat und keiner Festbetragsgruppe zugeordnet werden kann, ist ein Erstattungsbetrag nach Absatz 1 zu vereinbaren, der nicht zu höheren Jahrestherapiekosten führt als die nach § 35a Absatz 1 Satz 7 bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie. [...]“</p>

⁵⁴ European Medicines Agency

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.8 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.08.2013
Stellungnahme zu	Linaclotid / Constella®
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Ch.-Markos Dintsios

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung: Am 1. August 2013 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Linaclotid (Constella®) von Almirall Hermal GmbH zur Behandlung des mittelschweren bis schweren Reizdarmsyndroms mit Obstipation (RDS-O) bei Erwachsenen, veröffentlicht. Die Bewertung von Linaclotid erfolgte im Vergleich zu einer Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie der symptomorientierten Behandlung (Obstipation, Blähungen, Krämpfe, Schmerzen). Zusammenfassend kommt das IQWiG zum Ergebnis, dass keine relevanten Studien für eine Nutzenbewertung vorliegen und sich damit kein Beleg für einen Zusatznutzen ergibt.</p>	
<p>Hintergrund: Im Rahmen seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG einen medizinisch-fachlichen Berater (Matthias Breidert, Kliniken im Naturpark Altmühltal, Kösching) eingebunden. Die Fragen an und die Antworten externer Personen dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung durchaus beeinflussen, weil sie zwangsläufig ein subjektives Moment beinhalten. Aus diesem Grund und um das Transparenzgebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat, einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden,</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>damit der pharmazeutische Unternehmer dazu Stellung nehmen kann. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund zu fordern.</p>	
<p>2.1 Kurzfassung, 2.2 Fragestellung, 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool sowie 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</p> <p>Nach Auffassung des IQWiG wurde in keiner der drei verfügbaren und vom pharmazeutischen Unternehmen herangezogenen Studien (MCP-103-302, LIN-MD-31 und MCP-103-202) die zweckmäßige Vergleichstherapie adäquat umgesetzt. Dies betrifft zum Einen die vom Institut bemängelte Unklarheit hinsichtlich einer erfolgten ärztlichen Beratung sowie einer damit angestrebten Ernährungsumstellung.</p> <p>Zum Anderen bleibt es nach Ansicht des Instituts unklar, inwiefern eine symptomorientierte Behandlung als Bestandteil der Vergleichstherapie erlaubt, ausreichend und flexibel war bzw. damit eine individuelle Behandlung nach Patientenbedürfnissen gewährleistet werden konnte.</p> <p>Zusätzlich wird moniert, dass in zwei der drei vorgelegten Studien die Behandlungsdauer mit 12 Wochen zu kurz war, da nach Auffassung des Instituts mit dem Verweis auf die Vorgaben der EMA</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen für den Nachweis einer anhaltenden Wirkung notwendig ist.</p> <p>Erneut werden im Rahmen der frühen Nutzenbewertung durch das IQWiG die vom pharmazeutischen Unternehmen eingereichten Studien bzw. die gesamte verfügbare Evidenz als nicht relevant eingestuft. Als ausschlaggebender Grund fungieren wiederholt die Abweichung von der Vorgabe des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie die Studiendauer. Ein Grundsatz der evidenzbasierten Medizin lautet aber, bestverfügbare Evidenz zu berücksichtigen und diese nicht aus rein formalen Gründen zu ignorieren. Dieses Grundprinzip bezieht sich im Rahmen der Einschätzung der Qualität der Evidenz auch auf die ggf. vorliegende Indirektheit im Sinne einer Abweichung des als relevant eingestuftes Komparators und der Studiendauer. Es stellt sich erneut die Frage, warum das IQWiG in solchen Konstellationen nicht die Evidenz aus den Zulassungsstudien in die Bewertung einfließen lässt, um anschließend die Relevanz der ggf. vorliegenden Indirektheit zu diskutieren. Diese Praxis weicht deutlich von anderen HTA-Institutionen ab. So wird z.B. in der Bewertung des Scottish Medicines Consortium (SMC) zum Wirkstoff Linaclotid detailliert auf die Ergebnisse der beiden Phase III Studien eingegangen, um begleitend auch die vorliegenden Limitationen der verfügbaren Evidenz anzumerken. Nach Auffassung des vfa ist hierbei die Frage gerechtfertigt, wie zwei nach den international anerkannten Standards der evidenzbasierten Medizin arbeitende Institutionen zu solch gegenteiligen Auffassungen hinsichtlich der grundsätzlichen Verwertbarkeit der Studiendaten kommen können.</p>	<p>Berücksichtigung der bestverfügbaren Evidenz:</p> <p>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. (TG, S. 7)</p> <p>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. (TG, S. 8)</p> <p>Aus den vorliegenden Unterlagen ist nicht zu ersehen, dass die Patienten im Lauf ihrer langjährigen Erkrankungs historie, 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. (TG, S. 8)</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Insgesamt fokussiert sich die methodische Vorgehensweise des Instituts tendenziell darauf, exemplarisch die Abweichungen zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA aufzuführen, um damit eine in Gänze nicht gegebene Verwertbarkeit der vorliegenden Daten zu unterstellen. Nach Auffassung des vfa entsteht dadurch zumindest ein verzerrtes Bild im Rahmen der Diskussion der Ausschlussgründe.</p> <p>So argumentiert der Hersteller zu der aus seiner Sicht gegebenen Voraussetzung hinsichtlich der erfolgten Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung wie folgt: „Die zum Nachweis des Zusatznutzens in Modul 4 dargestellten RCT schließen Patienten ein, die bereits seit durchschnittlich 13 Jahren eine Diagnose für ein mittelschweres bis schweres RDS-O haben [5]. (...) Aufgrund der langen Krankheitsdauer haben diese Patienten bereits eine Ernährungsumstellung erhalten und annähernd jede Therapieoption für ihren individuellen Symptomkomplex erprobt.“ Das IQWiG diskutiert diese Ausführungen mit der Angabe der Verteilung der Krankheitsdauern in den Studienpopulationen (mediane Krankheitsdauer: 9,3 Jahre, 25 %-Quantil: 3,4 Jahre; 75 %-Quantil: 19,7 Jahre). Ebenso führt das Institut aus, dass „auch Patienten eingeschlossen wurden, deren RDS-O Diagnose nach der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung gestellt wurde. Diese Patienten können damit noch keine Beratung zur Ernährungsumstellung wegen des Reizdarmsyndroms erhalten haben.“ Zudem heißt es laut IQWiG: „Würde man des Weiteren der oben beschriebenen Argumentation des pU folgen, so könnte angenommen werden, dass bei einer Patientengruppe mit wenig</p>	<p>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 Erkrankungshistorie, 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. (TG, S. 8)</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Krankheitsjahren weitere Möglichkeiten für eine Ernährungsberatung mit daraus folgender Ernährungsumstellung möglich sind (25 %-Quantil der Krankheitsdauer: 3,4 Jahre). Alternativ könnte man aber auch davon ausgehen, dass die Ernährungsumstellung ggf. kurz vor Studienbeginn stattgefunden haben könnte.“ Im Rahmen seiner Diskussion fokussiert das Institut somit auf die in der Zulassungspopulation enthaltenen Fälle mit einer kürzeren Krankheitsdauer und die daraus folgenden potenziellen Optionen zu weiteren Möglichkeiten für eine Ernährungsberatung mit daraus folgender Ernährungsumstellung. Für den überwiegenden Teil der Zulassungspopulation (75% mit mindestens 3,4 Jahren bzw. 50% mit mind. 9,3 Jahren) aber wird die Situation nicht diskutiert bzw. auf das formale Fehlen einer expliziten Dokumentation abgestellt.</p> <p>Hinsichtlich der unterstellten fehlenden bzw. unzureichenden symptomorientierten Behandlungen hätte ebenso die verfügbare Evidenz unter Berücksichtigung der sich daraus ergebenden Limitationen bewertet werden können. Nach Auffassung des vfa entsteht aus diesem Abschnitt zumindest ein verzerrtes Bild im Rahmen der Diskussion der Ausschlussgründe. Beispielsweise bemängelt das IQWiG die aus seiner Sicht nicht erfüllte Voraussetzung einer individuellen symptomorientierten Behandlung wie folgt:</p> <p>„So mussten Patienten ihre jeweilige Behandlung ggf. abbrechen, falls diese verboten war (siehe Tabelle 4 in der Spalte „Begleitmedikation“ unter „verboten“) bzw. in einer konstanten Dosis fortführen (siehe Tabelle 4 in der Spalte „Begleitmedikation“ unter „unveränderte Weitergabe“). Als verboten galten insbesondere</p>	<p>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 situationsgerechte Adaptation sind allerdings in Anbetracht des Krankheitsschweregrades der Zielpopulation und der typischen fluktuierenden Verläufe zwingend erforderlich. Damit ist in den Studien eine suffiziente,</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>folgende für die Behandlung der RDS-O Symptome infrage kommenden Arzneimittelgruppen: rezeptfreie oder rezeptpflichtige Laxanzien / Einläufe sowie pflanzliche oder natürliche Wirkstoffe gegen Verstopfung und (für die Studien MCP-103-302 und LIN-MD-31) andere Symptome von RDS-O; jede spezifische Therapie für RDS-O oder Anticholinergika, zu denen z. B. das Spasmolytikum Butylscopolamin gezählt werden kann. Die unveränderte Weitergabe war z. B. für Ballaststoffe und Quellmittel gestattet. Ihre Dosisänderung oder der Neueinsatz, falls erforderlich, war im Studienverlauf nicht möglich.“</p> <p>Die sich hieraus für das Institut bestehende Problematik wird u.a. wie folgt konkretisiert: „Aus den Zulassungsunterlagen der EMA folgt darüber hinaus, dass ca. 18 % der Patienten der Zulassungsstudien MCP-103-302 und LIN-MD-31 zwischen Screening und der Vorbehandlungsphase ihre bisherige Behandlung abbrechen mussten [11]. Diese Problematik wird vom pU im Dossier nicht thematisiert.“ An dieser Stelle wird jedoch auch nicht seitens des IQWiG thematisiert, dass offenbar für 82% der Zulassungspopulation der beiden Studien kein Abbruch der bisherigen Behandlung nötig war. Folgt man den Allgemeinen Methoden des IQWiG, so wird man unter Abschnitt 7.1 Qualitätsbewertung von Einzelstudien Unterabschnitt 7.1.1 Kriterien zum Einschluss von Studien darauf hingewiesen, dass häufig sich das Problem ergibt, dass für eine Nutzenbewertung relevante Studien die Einschlusskriterien für die in der systematischen Übersicht definierte Patientenpopulation bzw. die definierten Prüf- und Vergleichsinterventionen nicht vollständig erfüllen. Das Institut verfährt hier in der Regel nach folgenden Kriterien: Für das Einschlusskriterium be-</p>	<p>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 Langzeitstudie 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. (TG, S. 7f.)</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zöglich Population reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten dieses Kriterium erfüllt ist. Somit wären mit 82% der Zulassungspopulation, die nicht auf ihre bisherige Begleitmedikation verzichten mussten, das 80% Kriterium für Mischkollektive erfüllt.</p> <p>Unzureichend ist nach Auffassung des vfa auch die Thematisierung seitens IQWiG zu den gegebenen symptomatischen und studienbegleitenden Behandlung des RDS in der Kategorie „unveränderte Weitergabe“, wonach für jedes Symptom mindestens ein Arzneimittel erlaubt war, falls die Einnahme bereits 30 Tage vor Studienbeginn erfolgte und während der Studie stabil weitergeführt wurde. Diese Angaben sind im Dossier des Herstellers detailliert enthalten und werden auch im Abschnitt 2.3.1 Eingeschlossene Studien (Tabelle 4) der IQWiG Bewertung wiedergegeben. Die Bedeutung dieser begleitenden Medikation für die symptomorientierte Behandlung wird seitens des IQWiG jedoch kaum thematisiert.</p> <p>In der Diskussion um die Studiendauer verweist das IQWiG auf die Empfehlung der EMA zu einer Studiendauer von 6 Monaten zum Nachweis einer anhaltenden Wirkung in der Behandlung der RDS-Symptome und teilt nicht die Einschätzung des Herstellers, dass eine Studiendauer von 12 Wochen für die Nutzenbewertung von Linaclotid ausreicht. Aus diesem Grund sind nach Auffassung des IQWiG die Studien MCP-103-202 und LIN-MD-31 für die Nutzenbewertung nicht relevant. Auch diese Diskussion des Instituts ist nach Auffassung des vfa nicht ausreichend, um alle Aspekte dieser Problematik zu beleuchten. Trotz des Verweises auf das</p>	<p>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 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. (TG, S. 6f.)</p> <p>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. (TG, S. 8)</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>EPAR der EMA wird in der Bewertung des IQWiG z.B. die folgende zusammenfassende Feststellung der EMA ausgeblendet: „Most of the results do in fact not only represent statistically significant, but also clinically relevant results. As regards the primary endpoint response criteria, the effect of linaclotide versus placebo for the “12-Week abdominal Pain/abdominal discomfort responders” (relative increase in responders by 80%, and 14% in absolute terms) and “12-Week IBS Degree of Relief Responders” (relative increase in responders by 194% and 21% in absolute terms) was consistent across pivotal trials in IBS-C. For other variables, at least partly, pre-determined levels of clinical relevance have also been met.</p> <p>The beneficial effects seen as regards all these parameters are not only seen in the two phase 3 studies after 3 months in consistent manner, but have obviously shown persistence of sustainability by showing similar, or even slightly better results in the single 6 months study for the longer treatment duration. Also, as taken from data on patient satisfaction in the ongoing long-term safety studies, the beneficial effects appear to last for even longer periods. Linaclotide has also been shown to beneficially impact Quality of Life of patients, which has been shown with a variety of these instruments.</p> <p>The consistency of the effects has generally been shown for the relevant subgroups of ethnic/racial minorities, and the minority of male and elderly patients to a sufficient extent, although a higher variation was seen overall. A relevant rebound effect after cessation of treatment with the compound has not been observed in the</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>trials.“</p> <p>Ebenso führt das Institut aus, das die EMA nur eine Studie (MCP-103-302) als pivotale Zulassungsstudie ansieht. Hierzu hätte jedoch die Auffassung der EMA deutlich differenzierter betrachtet werden sollen. So heißt es zum Einen: „The 2 pivotal studies were randomized placebo-controlled double-blind clinical trials with a duration of 12 and 26 weeks, designed to assess the effects of linaclotide on the signs and symptoms of IBS-C that are most important to patients.“ Ebenso wird im Diskussionsabschnitt des EPAR die Rolle der beiden Studien wie folgt besprochen: „The two phase 3 trials had different treatment durations, only one of the trials complying with the European requirement of documenting efficacy, for compounds meant to be used continuously, for six months. The other trial, which was of 3 months duration, included a randomised withdrawal period of 4 weeks, thus documenting withdrawal and potential rebound effects. This however, means that the documentation of withdrawal and rebound has not been done after longer treatment periods. The company has provided argumentation in support of the transfer of the three-months withdrawal data to later time-points based on the continuing efficacy after 6 months when compared to 3 months. It is also argued that a differential withdrawal effect is lacking biological plausibility. This is overall and finally accepted, and the documentation of withdrawal after long-term treatment (of 6 or 12 months duration) is not regarded to be overall necessary. The fact, that only one trial has been conducted with the treatment duration of 6 months requires a robust demonstration of efficacy for such (single pivot-</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
al) trials, i.e. the need to provide overall outstanding robustness of results, and full validity of the data. According to the CHMP, this overall robustness of the results has clearly been shown, as indicated below.“ Auch an diesem Beispiel wird die deutlich differenziertere Vorgehensweise der EMA ersichtlich, die sich der Herausforderung einer Evidenzinterpretation stellt und die vorliegenden Abweichungen zumindest als supportive Evidenz in die Bewertung mit einbezieht.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses



hier: Wirkstoff Linaclotid

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. September 2013
von 11.22 Uhr bis 12.58 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma Almirall Hermal GmbH:

Frau Dr. Essner
Frau Dr. Sickold
Herr Dr. Ecker
Frau Krug

Angemeldete Teilnehmer für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):

Herr Prof. Dr. Grandt
Herr Dr. Walter

Angemeldete Teilnehmer für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI):

Herr Anders
Herr Dr. Wilken

Angemeldete Teilnehmer für die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e. V. (DGVS):

Herr Prof. Dr. Layer
Frau Dr. Andresen

Angemeldete Teilnehmer für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):

Herr Dr. Dintsios
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11.22 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Meine Damen und Herren! Ich begrüße Sie ganz herzlich zur mündlichen Anhörung im Stellungnahmeverfahren Linaclotid, die wir einige Minuten früher beginnen können, weil die vorherige Anhörung nicht so lange gedauert hat und schon alle Teilnehmer anwesend sind. Basis des Stellungnahmeverfahrens ist eine Dossierbewertung des IQWiG vom 30. Juli 2013, in der das IQWiG den Zusatznutzen für den Wirkstoff als nicht belegt ansieht, weil der pharmazeutische Unternehmer keine relevanten Studien für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt habe. Zudem bemängelt das IQWiG die zu kurze Studiendauer, die eben nicht geeignet sei, eine belastbare Bewertung vorzunehmen.

Wir haben eine ganze Reihe von Stellungnahmen, die im Verfahren eingegangen sind, und zwar von Almirall, von Ironwood, von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, von Herrn Professor Storr von der Medizinischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität in München, von der DGVS, vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie, vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller und von der Patientenselbsthilfeorganisation MAGDA.

Ich begrüße zur heutigen Anhörung Frau Dr. Essner, Frau Dr. Sickold, Herrn Dr. Ecker und Frau Krug von Almirall, Herrn Professor Grandt und Herrn Dr. Walter von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Herrn Anders und Herrn Dr. Wilken vom BPI, Herrn Professor Layer und Frau Dr. Andresen von der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten sowie Herrn Dr. Dintsios vom vfa. Herrn Dr. Rasch sehe ich jetzt im Augenblick nicht. Er wird kommen; er war ja eben da. Herzlich willkommen zu dieser Anhörung!

Ich will der guten Ordnung halber darauf hinweisen, dass wir Wortprotokoll führen, und bitte Sie deshalb, jeweils Ihren Namen und die entsendende Institution bzw. Firma zu nennen, bevor Sie sich zu Wort melden. Ich würde auch ganz herzlich darum bitten, dass wir jetzt die umfangreichen Stellungnahmen hier nicht in epischer Breite noch einmal vortragen, sondern uns auf die wesentlichen Punkte, die hier strittig sind – die Belastbarkeit der Studien, die Studiendauer – beschränken, weil das entscheidend für das Ergebnis der heutigen Anhörung ist.

Ich gehe davon aus, dass Almirall mit einem kurzen einleitenden Statement beginnen möchte. Frau Sickold, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Sickold (Almirall Hermal): Vielen Dank, Herr Hecken. – Sehr verehrte Damen und Herren! Zu Beginn stelle ich uns noch einmal kurz vor. Ganz außen sitzt meine Kollegin Frau Krug für den Bereich Market Access, Frau Dr. Essner vertritt die Angelegenheiten der Medizin, und Herr Dr. Ecker ist für den Bereich der Ökonomie zuständig. Ich leite die Abteilung Market Access. Mein Name ist Silvia Sickold.

Wie Sie schon eingangs sagten, ist das IQWiG ja zu dem Entschluss gekommen, dass die Studien, die wir vorgelegt haben, nicht geeignet seien, den Zusatznutzen von Linaclotid zu belegen, da zum einen die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht eingehalten wäre und die Studien auch nicht ausreichend lang gelaufen wären. Wir wollen heute die Gelegenheit nutzen, diese Dinge noch einmal zu erklären und zu verdeutlichen, um so dem Unterausschuss

eine Grundlage zu geben, die Studien entsprechend zu bewerten. Zu inhaltlichen Fragen können wir heute, da das IQWiG ja die Bewertung sehr kurz gefasst hat und sich auf die genannten Punkte beschränkt hat, keine Stellung nehmen; die Ergebnisse wurden da ja auch nicht weiter diskutiert.

Wir sind nach wie vor der Auffassung, dass wir die Anforderungen an die zweckmäßige Vergleichstherapie in Bezug auf die Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung und auf die symptomorientierte Behandlung erfüllt haben und dass diese Studien geeignet sind, einen beträchtlichen Zusatznutzen für Linaclotid zu belegen. Die jeweilige Studiendauer ist aus unserer Sicht auch ausreichend. Wir haben somit insgesamt drei RCTs, darunter eine 26-Wochen-Studie und zwei 12-Wochen-Studien. Diese RCTs bieten bestverfügbare Evidenz und genügen auch entsprechenden Qualitätsansprüchen. Denn im Gegensatz zu diesen Studien stehen für die bestehenden Behandlungsmethoden – hier möchte ich aus einer Informationsschrift von *gesundheitsinformation.de* zitieren – bislang keine Studien zur Verfügung, bzw. die Studien, die zur Verfügung stehen, haben nur eine beschränkte Aussagekraft, da sie weder Art der Beschwerden noch die Schwere der Symptome berücksichtigen und somit auch keine Aussage dazu ermöglichen. Linaclotid ist nun das erste Medikament mit der Zulassung „symptomatische Behandlung des mittelschweren bis schweren Reizdarmsyndroms mit Obstipation beim Erwachsenen“.

Bevor wir nun in die Details einsteigen und uns der zweckmäßigen Vergleichstherapie zuwenden, möchten wir Ihnen gerne noch einmal einen Überblick über das Krankheitsbild und über die gegenwärtigen Behandlungsoptionen geben, da wir, wie ich glaube, die Diskussion nur mit diesem gemeinsamen Verständnis führen können, um dann hinterher zu einer gemeinsamen Auffassung zu kommen. Dazu würde ich gerne an meine Kollegin Frau Essner abgeben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Essner.

Frau Dr. Essner (Almirall Hermal): Damit wir alle das gleiche Verständnis haben, möchte ich Ihnen gerne einiges zu einem sicherlich nicht ganz so präsenten Krankheitsbild erzählen. Ich denke, Sie haben hier bisher noch keine Bewertung in dieser Indikation gehabt. Von daher ist es sicherlich ganz schön, wenn man erst einmal weiß, worum es überhaupt geht.

Das Reizdarmsyndrom ist eine funktionelle chronische Erkrankung, die nicht heilbar ist. Es ist eine Darmerkrankung mit charakteristischen Symptomen, deren genauen Ursachen man heute noch immer nicht kennt. Die Patienten leiden unter wiederkehrenden abdominellen Schmerzen, Obstipation oder auch Durchfall und Blähungen. All das ist zum Teil so stark ausgeprägt, dass die Patienten in ihrem täglichen Leben doch sehr stark eingeschränkt sind. Man muss sich das so vorstellen: Schmerz ist das Hauptsymptom bei diesen Patienten. Auf einer elfstufigen Skala liegen die Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Reizdarmsyndrom etwa im mittleren Bereich; sie haben durchschnittlich einen Wert von etwa fünf. Da reicht die Fantasie von uns allen aus, um sich vorzustellen, dass man, wenn man so starke Schmerzen hat, seinen alltäglichen Aktivitäten kaum nachgehen kann.

Neben diesen Symptomen, die durch diese Darmerkrankung kommen, leiden die Patienten häufig auch noch unter psychischen Belastungen. Auch das kann man sich sehr gut vorstellen, da ja die Patienten entsprechende Symptome nicht nur ab und zu haben – Bauchschmerzen hat wohl jeder schon einmal gehabt –, sondern sie sind dauerhaft bei diesen Patienten vorhanden.

Um die Diagnose „Reizdarm“ stellen zu können, müssen die Patienten mindestens drei Monate an diesen anhaltenden abdominellen Schmerzen leiden, die mit Veränderung des Stuhlganges einhergehen – das hatte ich ja bereits erwähnt –, und die Symptome müssen so stark sein, dass die Lebensqualität der Patienten eingeschränkt ist und sie Hilfe bei einem behandelnden Arzt suchen. Für die Behandlung werden im Rahmen der allgemeinen Ratschläge und einer guten Arzt-Patienten-Beziehung bestimmte Ernährungstipps gegeben, und die Patienten werden aufgefordert, sich genügend zu bewegen. Denkbare Maßnahmen sind zum Beispiel der Verzicht auf bestimmte Lebens- oder Nahrungsmittel, die zusätzliche Einnahme von Ballaststoffen, also ganz allgemein eine gute Ernährung. Es wird häufig auch empfohlen, kleinere Mahlzeiten zu sich zu nehmen. Echte Nahrungsmittelunverträglichkeiten oder Allergien müssen natürlich vor der Diagnose „Reizdarm“ ausgeschlossen werden wie natürlich auch andere schwerwiegende Erkrankungen. Um noch einmal zu den Ernährungstipps bzw. der Ernährungsberatung zukommen: Es gibt keine spezielle Reizdarmsyndrom-Diät.

Frau Sickold hat es ja bereits gesagt: Es gibt viele therapeutische Optionen, auch medikamentöse therapeutische Optionen, allerdings ist die Evidenzlage bei diesen Medikamenten nicht besonders gut. Kurze Studiendauer ist zu nennen, Schwere und Art der Beschwerden sind oftmals nicht richtig charakterisiert, und auch der Subtyp der Erkrankung fehlt oft in diesen Studien; es heißt also dann ganz allgemein Reizdarmsyndrom – wenn es sich überhaupt um ein Reizdarmsyndrom handelt und nicht einfach Beschwerden wie Schmerzen, Durchfall oder Obstipation behandelt werden. Mit den derzeit zur Verfügung stehenden symptomorientierten Therapien wird nur etwa 10 bis 20 Prozent der Patienten geholfen. Wenn ein Patient alle seine Beschwerden bzw. Symptome behandeln haben möchte, muss er einen sogenannten Cocktail einnehmen, er muss viele verschiedene Medikamente einnehmen. Das wird oftmals durch Nebenwirkungen erkauft, die bestimmte Medikamente haben, wodurch die Symptome des Reizdarmsyndroms noch verstärkt werden können. Hier seien zum Beispiel Laxanzien genannt, die zum Beispiel zu verstärkten Blähungen bei den Patienten führen können. Als Folge hören wir oft von den behandelnden Ärzten, dass aufwändige diagnostische Maßnahmen zum Ausschluss anderer Erkrankungen und die häufigen Krankenschreibungen hohe Kosten verursachen; die Patienten gehen ja auch immer wieder mit ihren Beschwerden zum Arzt.

Ich möchte ganz kurz zusammenfassen. Ich glaube, wir alle haben jetzt eine kleine Idee davon, was das Reizdarmsyndrom ist. Das Reizdarmsyndrom ist eine die Patienten stark beeinträchtigende chronische Erkrankung. Zahlreiche Patienten können nicht zufriedenstellend versorgt werden, nur etwa 10 bis 20 Prozent der Patienten kann mit den derzeit zur Verfügung stehenden Medikamenten überhaupt geholfen werden. Da bislang immer nur einzelne Symptome behandelt werden konnten, besteht ein therapeutischer Bedarf bei diesen Patienten für ein Medikament, das auch tatsächlich auf den gesamten Symptomkomplex wirkt, für eine effektive Therapie. Frau Sickold hat es bereits gesagt: Linaclotid ist so ein Medikament. Ich möchte jetzt hier nicht den Werbeblock einleiten, aber es ist tatsächlich ein Medikament, das auf alle Symptome des Reizdarmsyndroms wirkt. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Essner. Dass wir es hier mit einer schwerwiegenden Erkrankung zu tun haben, ist, glaube ich, bekannt und steht außer Frage. Die entscheidende Frage, die wir hier beantworten müssen, lautet: Trifft das zu, was Sie unter Außerachtlassung Ihres Werbeblocks eben an Zusatznutzen für den von Ihnen in Verkehr gebrachten Wirkstoff hier in den Raum stellen?

Ich frage jetzt zunächst die Bänke: Gibt es zu dem, was hier vorgetragen worden ist, Fragen? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann frage ich Herrn Professor Grandt von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Herr Grandt, Sie haben sich in einer sehr umfänglichen Stellungnahme zum einen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie auseinandergesetzt und in der Ernährungsumstellung keine wirksame Behandlungsmaßnahme gesehen, dem Grunde nach also die zVT als ungeeignet angesehen. Das war Ihr erster Kritikpunkt. Ich würde Sie bitten, dazu noch ein paar Ausführungen zu machen.

Sie haben dann im Weiteren das Design der Zulassungsstudien dem Grunde nach als ungeeignet für die Untersuchung eines Zusatznutzens bezeichnet. Sie haben auch einzelne Kritikpunkte zum Ausdruck gebracht. Sie kommen im Ergebnis dazu, dass es einen Wirksamkeitsbeleg von Linaclotid bei RDS-O im Vergleich zu Placebo gibt, aber dass Untersuchungen von Linaclotid gegenüber der zweckmäßigen Standardtherapie fehlen. Daraus resultierend kommen Sie dazu, dass Sie keinen Beleg für einen Zusatznutzen sehen. Dem steht die Stellungnahme eines Einzelsachverständigen gegenüber, eines Professors von der Ludwig-Maximilians-Universität – er ist heute nicht da –, der sogar einen Beleg für einen enormen Zusatznutzen sieht.

Vielleicht könnten Sie aus Sicht der AkdÄ einmal kurz Ihre Stellungnahme hier referieren, damit wir einmal die beiden Pole beschrieben haben. – Bitte schön, Herr Professor.

Herr Prof. Dr. Grandt (AkdÄ): Herr Hecken, vielen Dank. – Meine Damen und Herren! Herr Hecken hat es schon sehr schön zusammengefasst. Ich will mich auch kurzfassen. Wir sehen schon, dass das RDS eine relevante Erkrankung mit einer signifikanten Einschränkung der Lebensqualität ist, die durchaus das Ausmaß von Erkrankungen wie Herzinsuffizienz erreichen oder überschreiten kann. Wir sehen auch allein aus der Tatsache, dass mehr als die Hälfte der Patienten sieben Jahre nach Diagnosestellung noch immer Symptome haben, eine Rechtfertigung für die Feststellung, dass die aktuelle Standardtherapie bzw. zweckmäßige Vergleichstherapie offensichtlich nicht in der Lage ist, diesen Patienten ausreichend Linderung oder Heilung zu bringen. So stimmen wir mit der EMA überein, dass tatsächlich ein Bedarf an einem weiteren therapeutischen Ansatz besteht, um diese Patienten zu behandeln.

Herr Hecken, Sie hatten angesprochen, dass wir die Ernährungsumstellung nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie werten. Ich will unsere Feststellung kurz erklären: Natürlich ist Ernährungsberatung dann, wenn andere Dinge wie zum Beispiel eine Nahrungsmittelunverträglichkeit oder eine Nahrungsmittelallergie hinzukommen, wichtig. Es gibt aber keine kontrollierte Studie, die einen bestimmten diätetischen Ansatz bei der Behandlung von RDS-O als wirksam zeigt, sodass wir sagen: In Ermangelung einer kontrollierten Studie, die die Wirksamkeit zeigt, fehlen die Voraussetzungen, um Ernährungsberatung bzw. Ernährungsumstellung als zweckmäßige Vergleichstherapie zu definieren.

Wir stimmen sehr wohl überein mit der Festlegung der symptomatischen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie, die Sie getroffen haben; denn es gibt eine Reihe von Wirkstoffen, für die es kontrollierte Studien gibt, die belegen, dass sie eine signifikante Wirkung auf die Symptome des RDS-O haben, auch wenn sie letztendlich nicht bei allen Symptomen gleichermaßen wirksam und für das gesamte Krankheitsbild zugelassen sind. Somit ist

nach unserer Einschätzung die symptomatische Therapie die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Wir unterstützen aber insbesondere die Ausführungen des IQWiG, in denen darauf hingewiesen wird, dass es in Anbetracht des doch sehr undulierenden Verlaufs – also sowohl wechselnde Symptomintensität als auch wechselnde Zusammensetzung oder Prävalenz der Symptome – notwendig ist, im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Therapeutika im Verlauf an die aktuelle Symptomatik und den Bedarf des Patienten anpassen zu können. So stimmen wir mit dem IQWiG überein, dass es notwendig ist, im Rahmen einer zweckmäßigen Vergleichstherapie sowohl die Auswahl der als wirksam gezeigten Medikamente verändern zu können als auch deren Dosis. Das ist jetzt der Punkt. Wenn wir uns die zur Beurteilung des Zusatznutzens vorgelegten Studien anschauen, dann stellen wir fest, dass ein Teil dieser Medikamente für die Patienten nicht zur Verfügung stand, also 18 Prozent der Patienten in diesen Studien mussten Medikation, die sie vorher eingenommen haben, absetzen. Zum anderen war auch vorgesehen, dass diese Patienten die Medikation während des Studienverlaufs nicht verändern und auch in der Dosis konstant beibehalten. Aus diesem Grund sagen wir: Das ist eigentlich nicht die Standardtherapie und zweckmäßige Vergleichstherapie, gegen die man die Substanz untersuchen müsste, um den Zusatznutzen zu beurteilen, obwohl wir schon anerkennen, dass dieses Studiendesign ermöglicht, den Nutzen dieses Arzneimittels bei den Patienten zu untersuchen und zu verifizieren.

Zusammengefasst sagen wir also: Aufgrund dieser Problematik schließen wir uns der Einschätzung des IQWiG an, dass es die vorliegenden Studien einfach aufgrund des Studiendesigns nicht ermöglichen, einen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu beurteilen.

Wir haben neben diesen grundsätzlichen Dingen noch einige andere Punkte aufgegriffen, die – ich will sie nur kurz erwähnen – für uns noch wichtig sind und vielleicht auch bei weiteren Studien berücksichtigt werden könnten.

Es ist ein bisschen schade, dass es in den vorliegenden Werten keine Aussagen zur Häufigkeit und Dosis der in der Studie zugelassenen Notfallmedikation Bisacodyl gibt. Wir wissen aufgrund der uns vorliegenden Daten zumindest nicht: Gibt es Unterschiede in der Häufigkeit des Einsatzes in der Placebo- oder Verum-Gruppe?

Wir haben auch bemerkt, dass die Anzahl der männlichen Probanden gering ist; so gering, dass es schwierig ist, die Wirksamkeit bei Männern mit gleicher Validität zu beurteilen wie bei Frauen. Das zeigen ja auch die Ergebnisse der statistischen Untersuchungen. Als Hintergrund muss man wissen, dass es bei funktionellen Darmerkrankungen durchaus Medikamente gibt, die geschlechtsspezifische Wirkungen haben. Prucaloprid zum Beispiel ist bei chronischer Obstipation deswegen nur für Frauen zugelassen. Eine Subgruppenanalyse wäre hier unserer Meinung nach also vorzusehen.

Ältere Probanden – auch dieser Punkt wird vom IQWiG aufgeworfen – sind sicherlich auch eine besondere Gruppe, die man intensiv untersuchen sollte. Das hat damit zu tun, dass die Daten nahelegen, dass die Nebenwirkungen, insbesondere Diarrhö, bei diesen Patienten häufiger auftreten als bei jüngeren Patienten. Das ist insofern relevant, als die Patienten, auch wenn die EMA feststellt, dass Diarrhö bei keinem Betroffenen letztendlich zu Dehydratation und anderen Konsequenzen geführt hat, an dieser Stelle doch ganz besonders vul-

nerabel sind. Das betrifft auch Patienten, die Arzneimittel bekommen, die ein akutes Nierenversagen auslösen können.

Das wären die wesentlichen Gruppen, von denen wir denken, dass man sie in diesen Studien weiter untersuchen müsste.

Zur Dauer der Studien: Es ist so, dass 26 Wochen eine adäquate Dauer sind, in Bezug auf die Beurteilung der Wirkung einer Langzeittherapie sind zwölf Wochen zu kurz; und eine Cross-over-Phase am Ende der 26-Wochen Studie wäre sicherlich gut.

Zusammenfassend müssen wir sagen: Die von dem pharmazeutischen Hersteller vorgelegten Daten belegen schon deutlich die Wirksamkeit von Linaclotid in der Behandlung von Patienten mit RDS-O. Das ist natürlich etwas, das man vor dem klinischen Hintergrund als sehr wertvoll und wichtig ansieht. Man muss aber gleichzeitig feststellen, dass uns die vorgelegten Studien aufgrund des Studiendesigns letztendlich nicht in die Lage versetzen, den Zusatznutzen zu bewerten. Deswegen schließen wir uns der Bewertung des IQWiG an, dass eine Beurteilung des Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mit den vorliegenden Daten nicht möglich ist. – Danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Grandt. – Wer möchte darauf replizieren? Gibt es Fragen an Herrn Grandt vonseiten der Bänke? – Keine. Dann Frau Sickold, bitte.

Frau Dr. Sickold (Almirall Hermal): Sie haben eine ganze Menge Punkte genannt, die wir vielleicht sukzessive einmal abarbeiten müssen, –

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz klar. Deshalb gebe ich Ihnen das Wort.

Frau Dr. Sickold (Almirall Hermal): – damit wir entsprechend dazu Stellung nehmen können.

Gleich zum ersten Punkt: Die Verwendung des Begriffs „Standardtherapie“ ist aus meiner Sicht hier nicht korrekt, weil es keinen Standard für die Behandlung dieses Therapiebildes gibt. Die Patienten sind aufgrund der geringen Effektivität der einzelnen Medikamente doch gehalten, gegebenenfalls sehr viel auszuprobieren. Da teilweise die Medikamente kontraproduktiv wirken, weil sie die Nebenwirkungen in Bezug auf ein anderes Symptom verstärken, können wir hier wohl nicht von einer Standardtherapie sprechen, sondern allenfalls von einer Auswahl an verschiedenen Medikamenten, so wie das in unserer Studie auch entsprechend benannt wurde.

Ich gebe an meine Kollegin Ute Essner weiter, die die weiteren medizinischen Hintergründe aufgreifen wird.

Frau Dr. Essner (Almirall Hermal): Zu der Bemerkung, dass die Therapie im Laufe der Studie nicht angepasst werden könne: Das ist sicherlich so gewesen. Allerdings muss man sagen, dass die Patienten im Durchschnitt seit 13 Jahren unter einem Reizdarmsyndrom litten. Das heißt, die Patienten haben im Laufe ihrer Erkrankung schon sehr viel ausprobiert, und im Laufe der Zeit wissen sie, welche Therapie ihnen guttut und welche ihnen nicht guttut. Dass keine Anpassung möglich war, geht zum einen auf eine Vorgabe der EMA zurück, die hiermit erfüllt wurde. Zum anderen frage ich mich natürlich, wie man damit umgehen sollte, wenn man im Laufe einer Studie verschiedenste Medikamente – wir sprechen ja nicht nur

von einem Medikament, sondern von ganz unterschiedlichen Medikamenten – anpassen würde. Das wäre dann meines Erachtens keine doppelblinde Studie mehr, sondern eine offene Studie. Man streitet sich ja, ob mit offenen Studien wirklich die höchste Evidenzlage zu erreichen ist. Das ist ein Punkt, den ich tatsächlich zu bemängeln habe. Wenn man Studien schon einmal gemacht hat, kann man ein solches Design eigentlich nicht als eine Doppelblindstudie laufen lassen.

Dann zu den 18 Prozent der Patienten, die eine Therapie absetzen mussten, bevor sie randomisiert waren. Über 80 Prozent hatten im Rahmen dieser Studie ihre Standardtherapie beibehalten. 80 Prozent ist ja das Kriterium, bei dem man sagt, dass das ausreicht. Man kann sich jetzt natürlich diese Patienten einmal anschauen, die die Therapie, die sie bisher hatten, abgebrochen haben, bevor sie überhaupt in die Studie eingeschlossen worden waren. Das haben wir auch gemacht. Man sieht da keinen Unterschied in den Gruppen, also zwischen den Patienten, die ihre Therapie vor dem Einschluss in die Studie abgebrochen haben, und den Patienten, die dies nicht machen mussten, die die Therapie weiter beibehalten haben. Da gibt es keinen Unterschied in den Wirksamkeitsdaten. Die sind definitiv gleich.

Dann zu der Frage, wie viel Rescue-Medikation gegeben wurde. Der Einsatz von Rescue-Medikation lag zwischen 56 und 75 Prozent, in der Placebo-Gruppe lag der Wert 20 Prozent höher. Wir sprechen also davon, dass von den mit Linaclotid behandelten Patienten 20 Prozent weniger Rescue-Medikation einnehmen mussten. Das ist natürlich schon eine ganz große Hausnummer, die man da erzielt hat.

Dann zur Dauer der Studie: Linaclotid ist ja im Prinzip schon zur Langzeittherapie zugelassen worden. Nichtsdestotrotz haben wir natürlich auch einige Patienten, die keine Langzeittherapie benötigen, sondern eine kürzere Therapiedauer. Denen ist man entgegengekommen, indem man neben der 26-Wochen-Studie auch zwei 12-Wochen-Studien gemacht hat, die dann auch die Patienten einschlossen, die eine kürzere Dauer benötigten. Und das war für diese Patienten auch durchaus ausreichend. Generell: Die Therapie ist schon für eine Langzeittherapie vorgesehen, aber nicht alle Patienten brauchen eine Langzeittherapie. Dieses Studiendesign ist übrigens auch von der EMA vorgeschlagen worden ist. Natürlich fordert die immer auch eine längere Studie, aber auch kürzere Studien im unterschiedlichen Design. Dem Ganzen ist man halt nachgekommen, indem man unterschiedliche Studiendesigns mit einer Absetzphase, einer Nachbeobachtungsphase und auch eins mit einer langen Therapiedauer hat, nämlich diese 26-Wochen-Studie.

Dann zu den Subgruppenanalysen: Wir haben eine Menge an Subgruppenanalysen erreicht. Wir hatten allerdings relativ wenige Männer – diese haben Sie ja explizit angesprochen –, um da noch signifikante Effekte sehen zu können. Das ist vollkommen klar. Wenn die Fallzahl zu klein wird, dann kann man fast keine Studienauswertung mehr vornehmen, wenn das Ganze nicht a priori irgendwie festgelegt ist. Nichtsdestotrotz sieht man bei den Männern einen Trend, nämlich dass es ihnen ebenfalls bessergeht, auch wenn es im Schmerzbereich nicht signifikant ist.

Dass die älteren Probanden – auch diese haben Sie ja angesprochen – vulnerabler sind, was Diarrhöe angeht, haben wir in der Fachinformation auch berücksichtigt. Da finden sich Informationen für ältere Menschen. Da steht, wie ältere Patienten zu behandeln sind. Für jedes Präparat, das zugelassen wird, gibt es natürlich auch einen Risk-Management-Plan. Da ist das auch berücksichtigt. So wird eine Post-Safety-Studie gemacht, die insbesondere ältere Patienten mit einschließt, um zu sehen, was das bei den Patienten macht. In den Stu-

dien selber hat man nicht gesehen, dass es große Probleme macht. Auch bei den älteren Patienten – es waren zwar nicht so viele ältere Patienten dabei – hat die Diarrhö keine Probleme gemacht. Die meisten Diarrhöen, die aufgetreten sind – über 80 Prozent –, waren leicht bis mittelschwer, und es kam bei diesen Patienten nicht zu Elektrolytverschiebungen. Am meisten fürchtet man ja bei diesen Patienten Exsikkose und Elektrolytverschiebungen; aber auch das haben wir nicht gesehen. – Habe ich jetzt noch irgendetwas vergessen?

Frau Krug (Almirall Hermal): Ich kann da vielleicht noch ergänzen: Die Sicherheitsstudie wurde am 15. Mai eingereicht, um den tatsächlichen Gebrauch und die schwerwiegenden Diarrhöen zu untersuchen. Sie umfasst über 5.000 Patienten und wird im UK, in Spanien und in Deutschland durchgeführt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Frau Wieseler, Frau Müller und dann Frau Bickel.

Frau Dr. Wieseler: Ich möchte auf zwei Punkte eingehen, die jetzt diskutiert worden sind. Der eine ist der Begriff Standardtherapie. Sie haben gesagt, es gibt in dieser Indikation keine Standardtherapie, deshalb kann man auch keine Studie gegen eine Standardtherapie machen. Ich glaube, da liegt ein grundsätzliches Missverständnis vor, nämlich dass Standardtherapie bedeutet, dass jeder Patient gleich behandelt wird. Der Standard in dieser Indikation ist die patientenindividuelle symptomorientierte Behandlung; und auch das ist selbstverständlich in einer Studie zu machen. Sie können also in der Studie diese symptomorientierte individuelle Behandlung zulassen – genau das wäre eben das Design der Wahl gewesen –, um einen Zusatznutzen nachweisen zu können gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie. Genau das fehlt eben der Studie.

Dann haben Sie als Zweites die Frage aufgeworfen, ob das überhaupt möglich sei, und gesagt, dass das dann ja eine offene Studie sein müsste. Da sind zunächst einmal zwei Optionen: Wenn Sie Linaclotid add-on zu einer ansonsten symptomorientierten Behandlung geben, könnten Sie das immer noch doppelblind machen, indem Sie einfach die Begleittherapie freigeben. Solche Designs sehen wir durchaus. Wenn Sie das tatsächlich als Linaclotid-Monotherapie im Vergleich zur symptomorientierten Behandlung prüfen wollen, dann ist das natürlich eine offene Studie. Dazu wäre aber zu sagen, dass eine offene Studie, die die Fragestellung untersucht, immer noch besser ist als eine doppelblinde Studie, die die Fragestellung nicht untersucht. Da ist der Erkenntnisgewinn aus der offenen Studie sicherlich größer.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Wieseler. – Frau Müller und dann Frau Bickel.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank für die Ausführungen. Ich fand es sehr gut nachvollziehbar; das hat viele Fragen beantwortet. – Ich habe eine Verständnisfrage, und zwar geht es um die Rescue-Medikation. Sie haben da ja auf die Frage vonseiten der AkdÄ geantwortet, zumindest teilweise. Sie haben zwar nicht die Dosierung dargestellt, aber zumindest Prozentzahlen genannt, wie viele überhaupt mit Rescue-Medikation behandelt wurden. Wenn ich das richtig verstanden habe, haben Sie gesagt, dass im Kontrollarm 60 bis 70 Prozent Rescue-Medikation erhielten und im Verum-Arm 20 Prozent weniger. Da ist einfach nur die Frage: 20 Prozent von den 60 bis 70 Prozent oder von den gesamten 100 Prozent? Also kurz gesagt: Wie viel Prozent der Patienten im Verum-Arm haben Rescue-Medikation erhalten? Das war für mich nicht ganz klar.

Frau Dr. Essner (Almirall Hermal): Es waren bis zu 75 Prozent im Placebo-Arm bzw. in dem Arm, in dem die Patienten ihre individuelle symptomorientierte Behandlung beibehalten haben, und etwa 20 Prozent weniger in dem Verum-Arm.

Frau Dr. Müller: Das heißt?

Frau Dr. Essner (Almirall Hermal): Zwischen 50 und 55 Prozent.

Frau Dr. Müller: Also auf 100 Prozent bezogen. Okay, danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Wenn ich Ihren Ausführungen richtig gefolgt bin, hatten Sie eben gesagt, dass es eine Zulassung für die Behandlung des Reizdarmsyndroms mit allen Facetten gibt. Die EMA hat ja die Zulassung für Reizdarmsyndrom mit Obstipation ausgesprochen. Ich würde gerne noch einmal wissen, wie genau die Wirkweise ist und unter welchem ATC-Code sie eingestuft sind.

Frau Dr. Sickold (Almirall Hermal): Darf ich gerade vorher noch auf die Frage von Frau Wieseler antworten?

Herr Hecken (Vorsitzender): Sie dürfen alles.

Frau Dr. Sickold (Almirall Hermal): Frau Wieseler, ich stimme Ihren Ausführungen zur Standardtherapie zu. Mir ging es nur darum, dass wir klarmachen, dass es sich um eine probatorische Therapie handelt, die wirklich auch patientenindividuell ausprobiert wird und keinem festen Schema folgt, also nicht nach dem Motto: Nimm dies oder das, und dann wird es schon funktionieren! – Es war mir einfach noch einmal wichtig, auf den probatorischen und individuellen Charakter abzielen und dass wir, wenn wir uns über Standardtherapie unterhalten, auch das darunter verstehen. Von daher haben wir hier keinen Dissens.

Zum ATC-Code: Der ATC-Code ist in Deutschland noch nicht festgelegt; hier warten wir auf das laufende Stellungnahmeverfahren beim DIMDI. Linaclotid ist noch nicht eingruppiert.

Für die weiteren medizinischen Fragen würde ich an meine Kollegin Frau Essner abgeben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Essner, bitte.

Frau Dr. Essner (Almirall Hermal): Nochmal zu Ihrer Anmerkung, Frau Wieseler, dass man durchaus so ein Design machen kann, auch in der Add-on-Therapie. Das gleiche haben wir für Sativex besprochen; das war ja auch ein Add-on-Design gewesen. Auch dort war ja eine Optimierung der Therapie gewünscht. Wir haben da sicherlich sehr ausführlich diskutiert, und Sie haben damals auch gesagt, dass man das nicht in einer kontrollierten doppelblinden Studie machen kann und dass da ein offenes Design doch eher angebracht gewesen wäre. Zu fragen ist natürlich, ob ein offenes Design wirklich die Fragestellungen beantwortet, die wir eben auch haben. Ein offenes Design würde auch niemals zu einer Zulassung eines Medikamentes führen. Die EMA hat diese Vorgaben gemacht; die sind eingehalten worden. Wir haben es hier natürlich mit Zulassungsstudien zu tun; aber das ist nun einmal so Fakt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Die Frage von Frau Bickel war die nächste.

Frau Dr. Essner (Almirall Hermal): Bei der Wirkweise wollte ich jetzt gleich weitermachen. Linaclotid ist ja eine ganz interessante Substanz. Sie besteht aus 14 Aminosäuren und ist ein sogenannter Guanylatzyklase-Aktivator. Das geht jetzt so ein bisschen in die Biochemie hinein, ich will es auch relativ kurz fassen, weil ich, glaube ich, sonst doch ein paar mehr Leute langweile.

Linaclotid ist in der Lage, das cGMP, einen Transmitter, zu erhöhen, und dieser Transmitter triggert dann wiederum eine ganze Kaskade an Aktivitäten, und zwar werden bestimmte Regulatorproteine aktiviert durch eine Phosphorylierung durch dieses cGMP, durch Protein-kinasen, und das führt letztendlich zu einer erhöhten Sekretion von Chlorid und Bikarbonat in das intestinale Lumen des Darmes und vermehrt somit die Flüssigkeitssekretion. Das ist der eine Wirkmechanismus, wodurch die Obstipation „aufgelöst“ wird.

Ein anderer Wirkmechanismus – wir hatten ja gesagt, dass Schmerzen das Kernsymptom der Erkrankung sind – ist: Linaclotid wird durch das intestinale Lumen an die Submucosa transportiert, und dort wird die Aktivität afferenter Schmerzfasern moduliert, sodass es sozusagen zu einer verminderten Schmerzweiterleitung kommt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe noch eine Frage. Ich habe im Internet gefunden – das ist dann möglicherweise der internationale ATC-Code von der WHO –, dass Linaclotid unter „andere Laxanzien“ eingestuft worden ist. Ist das richtig?

Dann habe ich eine zweite Frage. Wo sehen Sie denn den Unterschied zu einem Laxans in dem Fall? Man könnte ja dann auch ein Laxans einsetzen. Oder sehen Sie qualitativ noch einen Unterschied? Sie sprachen ja auch gerade von einem erhöhten Darmlumen, was durch den Chloridtransport entsteht. Also: Wo sehen Sie den Unterschied zum Abführmittel?

Frau Dr. Essner (Almirall Hermal): Ein Abführmittel wirkt nie gegen Schmerzen, und das tut Linaclotid. Es wirkt tatsächlich gegen die Schmerzen. Das sind zwei verschiedene Wirkmechanismen, die dort zum Tragen kommen, dass es eben, wie ich es gesagt habe, die afferenten Nervenfasern moduliert und der Schmerzreiz nicht weitergeleitet wird. Dadurch hat man praktisch ein Medikament, das zum einen gegen die Obstipation wirkt und alle damit verbundenen Symptome und eben auch gegen die Schmerzen. Das erreichen Sie nie durch ein Laxans. Ein Laxans wirkt einfach nicht schmerzlindernd.

Herr Hecken (Vorsitzender): Sofort dazu, Frau Müller, oder zu einem anderen Themenkomplex? – Dann würde ich Sie verlassen. Dann Frau Wieseler.

Frau Dr. Müller: Noch einmal eine ganz kurze Rückfrage zu Ihren Ausführungen. Wenn ein Laxans gegen die Obstipation wirkt, besteht dann nicht auch die Möglichkeit, dass obstipationsbedingter Schmerz möglicherweise gemildert wird? Das kann man natürlich nicht so trennscharf auseinanderhalten, aber für mich als Laie in dem Bereich ist das eine Option, die ich nicht ausschließen könnte.

Frau Dr. Essner (Almirall Hermal): Man könnte sich natürlich fragen, ob das tatsächlich so ist. Zum einen gibt es Tiermodelle, die ganz klar belegt haben, dass Linaclotid tatsächlich die afferenten Schmerzfasern beeinflusst, und zum anderen kann man anhand der Studien eine sogenannte Mediationsanalyse durchführen, indem man schaut, wie verschiedene Faktoren

wirklich zusammenhängen. Das hat man auch für Linaclotid gemacht und zum einen gesehen, dass eine Wirkung gegen Obstipation besteht, aber zum andern auch, dass diese Faktoren Obstipation und Schmerz nicht einfach miteinander zu koppeln sind, sondern dass sie getrennt zu sehen sind. Das kann man in diesen Studien berechnen; da gibt es sehr ausführliche Berechnungen, dass diese beiden Faktoren nicht miteinander zusammenhängen, sondern dass das zwei eigenständige Wirkmechanismen oder Wirkungen sind.

Herr Hecken (Vorsitzender): Dann noch einmal dazu Herr Professor Layer. Bitte, Herr Layer.

Herr Prof. Dr. Layer (DGVS): Vielleicht in Ergänzung dazu: Es liegt zumindest eine sehr gute Studie vor, die genau diese Fragestellung untersucht hat. In dieser wurden Patienten mit Obstipations-prädominantem Reizdarmsyndrom mit einem Abführmittel behandelt, nämlich mit PEG, eine der klassisch empfohlenen Standardtherapien. Das Ergebnis war, dass sich die Obstipation weitestgehend beseitigen ließ, die Schmerzen aber in keiner Weise beeinflussbar waren. Das heißt, die Schmerzen bei Obstipations-prädominantem Reizdarmsyndrom sind in der Regel im Wesentlichen nicht durch die Obstipation bedingt, sondern ein separates Phänomen. Insofern haben wir das hier schon zu trennen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Ich möchte noch einmal auf das Studiendesign zurückkommen. Frau Essner, ich weiß nicht, auf welchen Punkt in der Diskussion um Sativex Sie sich jetzt bezogen haben. Aber ich denke, in dem Moment, wo Sie Linaclotid als Add-on-Option betrachten, könnten Sie eine doppelblinde Studie machen und die Begleitmedikation freigeben. Da würde ich jetzt erst einmal kein Problem sehen. Die Alternative ist, dass Sie es als Monotherapie im Vergleich zur symptomorientierten Behandlung betrachten. Das ist – da gebe ich Ihnen recht – nur in einer offenen Studie möglich, um eben die Therapieanpassung in der Vergleichsgruppe zu ermöglichen.

Wenn Sie darauf hinweisen, dass Sie damit keine Zulassung erhalten würden, weil die Zulassungsbehörden eine doppelblinde Studie verlangen, dann mag das richtig sein, ändert aber nichts an der Tatsache, dass wir hier den Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie untersuchen möchten. Deshalb kann die Frage, ob die Zulassungsbehörde diese Studie akzeptieren würde, hier eigentlich nicht die ausschlaggebende sein. Ich kann auch durchaus nachvollziehen, dass die Zulassungsbehörden die Studien so fordern, wie sie eben jetzt gefordert sind und wie Sie sie auch vorgelegt haben, weil es dort einfach darum geht, die Wirksamkeit des Präparats zu messen. Und da wird dann versucht, jeden anderen Einflussfaktor zu minimieren. Das ist aber einfach eine ganz andere Fragestellung als die, die wir hier betrachten.

Frau Dr. Sickold (Almirall Hermal): Frau Wieseler, Ihre Meinung sei Ihnen unbenommen. Ich möchte aber einfach noch einmal zurückführen auf das, was – –

Herr Hecken (Vorsitzender): Das ist hier das Grundwerkprinzip, dass jedem seine Meinung unbenommen ist. Das können wir für alle Wortbeiträge sagen. Das halten wir für das Protokoll fest. Ich darf das noch einmal unterstreichen.

Frau Dr. Sickold (Almirall Hermal): Ich würde gerne auf den Ausgangspunkt zurückkommen; denn die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde ja vom G-BA definiert, und wir haben sie entsprechend mitbekommen und mussten uns dieser Aufgabenstellung widmen. Diese zweckmäßige Vergleichstherapie ist erst einmal sehr deskriptiv, wenn ich das einmal so sagen darf. Sie beschreibt: Kümmert euch um Patienten, die eine symptomorientierte Behandlung erhalten haben. Die Zulassungsbehörden haben, denke ich, auch einen entsprechenden Grund, das Studiendesign stabil zu halten. Wie wir wissen und jetzt auch schon mehrfach gehört haben, sind die einzelnen Substanzen teilweise auch kontraproduktiv, weil sie andere Symptome verschlechtern. So bekommen Sie kein scharfes Bild, um das Medikament abzutrennen, wenn die Patienten permanent noch die Grundmedikation verändern. Von daher haben wir hier ausreichend Möglichkeiten, die Evidenz abzulesen. Eine Flexibilität, die Sie jetzt hier fordern, war aus unserer Sicht nicht Gegenstand der zweckmäßigen Vergleichstherapie, so wie sie vom G-BA definiert wurde.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Grandt, bitte.

Herr Prof. Dr. Grandt (AkdÄ): Ich möchte das gleich kurz kommentieren. Ich kann durchaus nachvollziehen, dass Sie sagen, für einen Beleg des Nutzens ist es sinnvoll, das Studiendesign so festzulegen, um Einflussfaktoren zu kontrollieren. Wir können ja auch den Nutzen, der in den Studien belegt ist, nachvollziehen und sind davon beeindruckt; denn hier wurden erstmals auch die kombinierten Endpunkte der FDA erreicht. Das ist also etwas, was schon Hoffnung macht.

Aber es geht, wie hier schon mehrfach gesagt wurde, um die Frage des Zusatznutzens, und Sie haben selbst gesagt, es ist symptomatische Therapie, die sich nach den ja wechselnden Symptomen der Betroffenen richtet, das heißt, die bei Symptomwechsel auch in der Lage sein muss, unterschiedliche symptomatisch wirksame Arzneimittel einzusetzen oder abzusetzen und in ihrer Dosis zu variieren, sodass tatsächlich die zweckmäßige Vergleichstherapie die Möglichkeit umfassen muss, all die symptomatisch wirksamen Medikamente, die vom G-BA ja benannt wurden, dann auch einzusetzen, wenn es erforderlich ist. Ob das tatsächlich einen großen Unterschied bei den Ergebnissen der Studie bewirkt hätte, das kann man nicht beurteilen. Das kann ich Ihnen jetzt natürlich auch nicht sagen. Aber ich kann Ihnen sagen, dass der Ausschluss zum Beispiel von Laxanzien in diesen Studien dazu führt, dass ein wesentliches Element der zweckmäßigen Vergleichstherapie jetzt grundsätzlich nicht zur Verfügung stand, und dass die Unmöglichkeit, die Dosis anzupassen, ein weiterer Faktor ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Mayer, bitte.

Herr Dr. Mayer: Ich habe eine Anmerkung oder Frage eben zu der Problematik, das Symptom Obstipation zu beheben und auch Schmerzen auszuschalten. Ist der Unterschied zwischen Placebo und Verum, also die 20 Prozent höhere Bisacodyl-Rescue-Medikation, nicht letztendlich dadurch zu erklären, dass Sie zwar das Symptom Obstipation mit Bisacodyl in der Placebo-Gruppe beheben – das zeigt auch der höhere Prozentsatz –, aber letztendlich die Schmerzen nicht behandelbar machen, weil Sie kein Buscopan oder keine anderen Schmerzmittel erlauben? Das heißt, Sie haben zwar mit Linaclotid ein Medikament, das Obstipation und Schmerzen wie auch immer gleichförmig beeinträchtigt, erlauben zugleich aber nur eine Rescue-Therapie, die nur das Symptom Obstipation bekämpft und nicht parallel die Schmerzen – den Blähschmerz oder Ähnliches. Wenn Sie parallel Buscopan oder andere Schmerzmittel erlaubt hätten, wäre ein Vergleich vielleicht sinnvoller gewesen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Essner zu beiden, zu Herrn Grandt und zu Herrn Mayer, bitte.

Frau Dr. Essner (Almirall Hermal): Jetzt muss ich mich aber konzentrieren, wo ich was antworten muss. – Zu den Laxanzen ist zu sagen, dass man eine Analyse gemacht hat – das hatte ich ja schon gesagt – und dabei gesehen hat: Es gibt eigentlich keinen Unterschied, ob diese 18 Prozent der Patienten das abgesetzt haben, ja oder nein. Außerdem haben wir noch eine weitere Analyse durchgeführt, in der wir Patienten anschaut haben, die nur Linaclotid bekommen haben, sonst gar nichts, rein Linaclotid, und gegen die Patienten verglichen haben, die ihre Standardtherapie bzw. ihre individuelle symptomorientierte Therapie beibehalten haben. Auch da sieht man keinerlei Unterschied. Die Ergebnisse sind signifikant. Dabei haben wir das eigentlich nicht erwartet, weil in der Gruppe, die nur Linaclotid bekommen hat, ja nur sehr wenige Patienten waren und Sie normalerweise, wenn Sie solche Post-hoc-Analysen machen, bei solch kleinen Patientengruppen selten eine Signifikanz finden. Aber das ist dort tatsächlich gefunden worden.

Zu Ihrer Frage nach den Schmerzbehandlungen, Herr Mayer. Die Patienten konnten im Rahmen ihrer individuellen Therapie Antidepressiva nehmen. Antidepressiva werden auch zur Behandlung von Schmerzsymptomen gegeben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Mayer, dazu.

Herr Dr. Mayer: Das nehme ich so hin, aber ich glaube, ich kann es nicht ganz als symptomorientierte Akutschmerztherapie akzeptieren. Als Dauerschmerztherapie – –

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich würde das auch bestenfalls zur Kenntnis nehmen.

Herr Dr. Mayer: Mehr wollte ich nicht sagen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Möchten Sie ergänzen, Frau Essner?

Frau Dr. Essner (Almirall Hermal): Ja. – Nicht als Akuttherapie; da gebe ich Ihnen vollkommen recht. Antidepressiva brauchen viel zu lange, bis sie wirken. Aber es gab ja Patienten, die stabil eben auch auf diese Medikamente schon vor Studienbeginn eingestellt waren. Von daher – – Und in den USA werden diese Medikamente eben auch zur Schmerzbehandlung gegeben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Ich möchte auf die zusätzlichen Analysen, die Sie beschrieben haben, zurückkommen, in denen Sie die Patienten, die die Therapie abgesetzt haben, verglichen haben mit den Patienten, die ihre Standardtherapie – ihre Vortherapie im Grunde genommen – weiter bekommen haben. Ich halte das nicht für einen relevanten Vergleich, weil eben die Patienten, die die Vortherapie weiter erhalten haben, diese nicht individuell anpassen konnten. Diese Patienten sind insuffizient behandelt. Deshalb ist auch der Vergleich von Patienten, die keine Begleittherapie hatten, mit Patienten, die insuffizient behandelt wurden, aus meiner Sicht nicht relevant.

Frau Dr. Sickold (Almirall Hermal): Es dreht sich ja im Moment alles um die Anpassung innerhalb der Therapieoption. Zum einen muss man sich da einmal die Einschlusskriterien

anschauen. Die Patienten wurden ja darüber informiert, dass sie ihre Therapie, die sie individuell bereits einnehmen, stabil halten müssen. Wenn ein Patient das partout nicht hätte gewährleisten können – die Patienten kennen sich; denn sie sind im Mittel 13 Jahre erkrankt; wir haben Patienten, die teilweise wesentlich länger erkrankt sind – bzw. nicht hätte bejahen können, dass er seine Begleitmedikation stabil lässt, dann hätte an der Stelle vermutlich auch nicht eingewilligt. Das würde ich gerne einmal vorwegschicken. Es ist halt auch die Frage, ob die Patienten, wenn sie so lange erkrankt sind, nicht ein gewisses Optimum an Medikation gefunden haben, sodass nicht jeden Tag die Medikation umgestellt wird. Ich glaube, das ist im Versorgungsalltag so vielleicht nicht gegeben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Zum Versorgungsalltag Herr Professor Layer, bitte.

Herr Prof. Dr. Layer (DGVS): Vielen Dank. – Noch kurz zu den Argumenten von Frau Wieseler. Sie haben formal natürlich komplett recht. Wir hätten auch gerne eine Head-to-Head-Vergleichstherapiestudie gehabt, Standard nach entsprechenden Vorgaben, Placebo vs. Linaclotid doppelblind on top. Die haben wir nicht; das können wir auf formaler Ebene konstatieren. Die Frage, um die es sich hier dreht, ist: Sind wir aufgrund der verfügbaren Daten dennoch in der Lage, einen etwaigen Zusatznutzen zumindest abzuschätzen? Dazu möchte ich, wenn Sie erlauben, vielleicht zwei, drei Dinge sagen.

Zunächst einmal hat es sich bei den Trägern dieses Krankheitsbildes offenbar um Patienten gehandelt, die lange chronisch krank waren. Das waren sozusagen erfahrene Patienten. Die waren, wie man so schön sagt, schon bei Pontius und Pilatus, die haben schon alles ausprobiert, was sie bekommen konnten. Die waren auch bei kompetenten Leuten und wurden da wahrscheinlich entsprechend beraten. Viele der Dinge, die wir diskutieren, haben diese Patienten sozusagen schon hinter sich. Davon muss man einfach mal aufgrund der Anamnesedauer ausgehen. Wir sehen diese Patienten ja nun täglich.

Diese Patienten sind nach diesem Krankheitsbild erfahrungsgemäß auch nicht Patienten, wo man das so macht, wie wir das für frische Patienten in den Leitlinien empfehlen, dass man also sagt: „Probiert mal dieses und jenes aus“, sondern das sind Patienten, die das alles schon kennen, die das alles gar nicht mehr machen, weil sie das alles schon hinter sich haben.

Und sie sind auch typischerweise nicht Patienten, bei denen eine Änderung der Therapie, der Dosis, der Art der Medikamente Tag für Tag oder im Wochenrhythmus stattfindet, sondern wenn das fluktuiert, dann ziehen sich diese Fluktuationen sozusagen eher in einem langen Sinus hin. Wir sagen da: Na ja, jetzt, in dieser Phase, in diesen vier Wochen, da geht es ihm etwas besser, und dann kommt wieder eine Phase, da geht es ihm wieder schlechter.

Somit kann ich jetzt zwar das dargestellte Problem nachvollziehen, aber sehe es nicht als ganz so brisant an, dass die Patienten nun nicht Tag für Tag ständig alles Mögliche wechseln dürfen. Hier geht es ja immer von einem Termin zum Wiedervorstellungstermin: In sechs bis acht Wochen sehen wir uns wieder. Sie gucken mal, wie es Ihnen geht. – Das wissen wir ja auch aus den Patiententagebuchverläufen.

Des Weiteren möchte ich noch auf die Ausführungen von Herrn Grandt eingehen, der gesagt hat: Natürlich gibt es auch Daten für wirksame Schmerztherapien. Das sind ganz im Wesentlichen die sogenannten Spasmolytika. Diese Daten basieren aber auf Studien, die alt und angesichts kleiner Fallzahl und schlechtem Design heute gar nicht mehr nachvollziehbar wären, ob Sie nun auf die Buscopan- oder die Mebeverin-Daten gucken, was ja bei uns der

zugelassene Standard ist. Mebeverin zum Beispiel, unser Standardmedikament in der Metaanalyse der aktuellen Cochrane-Analyse, ist nicht signifikant besser als Placebo. Das ist das zugelassene Medikament für den Reizdarmschmerz. Das heißt, abgesehen davon, dass wir davon ausgehen müssen, dass diese Patienten diese Medikamente schon erfolglos bekommen hatten, ist auch die Datenlage als solche, wenn man sie sich mal wirklich ernsthaft anguckt oder gemäß den Kriterien einer modernen Studie misst, nicht mehr diskutabel.

Zusammengefasst: Wir haben hier, denke ich, erstmals – und das kann ich aus einer gewissen Erfahrung mit Patienten sagen – ein Medikament, das bei einer Untergruppe von Patienten mit schwerer Symptomatik extrem gut funktioniert, ein Medikament, das eben nicht nur ein Symptom bessert um den Preis der Verschlechterung des anderen Symptoms – Schmerzen vs. Verstopfung usw. –, ein Medikament, das auch in der kurzen Zeit, in der wir es jetzt zur Verfügung haben, in der Praxis zu einer bisher von mir noch nie erlebten Welle an Rückmeldungen von Patienten führt, die sagen – wie haben wir es vor kurzem erlebt? –:

(Frau Dr. Andresen (DGVS): Für sie ist es, als würden Weihnachten und Ostern auf einen Tag fallen!)

Das ist für mich wie Weihnachten und Ostern an einem Tag. Zum ersten Mal bin ich jetzt komplett beschwerdefrei. Ich habe ein neues Leben angefangen und dergleichen. – Das sind natürlich Einzelfälle; das ist jetzt nicht studienbasiert. Ich sage es noch einmal: Wir würden uns eine entsprechende Studie gerne wünschen, aber wir als Ärzte, die dieses Krankheitsbild behandeln, würden bitterlich weinen, wenn wir dieses Medikament nicht zur Verfügung hätten. Ich denke, es ist es auch wert, dass man der Substanz insofern eine Chance gibt, dass man die Studiendaten ernsthaft studiert und reinguckt und sich letztlich von dieser doch bei bisher keiner anderen Substanz beschriebenen Effektivität – gegen Placebo wohl gemerkt – überzeugen lässt.

Abgesehen davon – das will ich auch noch einmal sagen – durften die Patienten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ja doch einen gewissen Teil ihrer Medikation weiterführen – nicht perfekt, das gebe ich zu, aber immerhin –, sodass ich mir zutrauen würde, indirekt eine Abschätzung eines Zusatznutzens abzugeben – ohne Gewähr, das ist klar. Ich wäre aber sehr zuversichtlich bzw. würde sicher sein, dass mir die Mehrzahl der Kollegen, die die Patienten behandeln und Erfahrungen damit gesammelt haben, zustimmen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Ermisch, bitte.

Herr Dr. Ermisch: Ich habe eine Frage in die gesamte Runde. Wie interpretieren Sie denn das Anwendungsgebiet von Constella[®]? Wenn ich es richtig lese, ist das Anwendungsgebiet die symptomatische Therapie für das Reizdarmsyndrom und nicht eine Therapie add-on zur bestehenden symptomatischen Therapie zur Verbesserung. Das wäre ja dann doch schon alleine für die Bewertung dieser Studie aus meinem Blickwinkel recht relevant.

Frau Dr. Essner (Almirall Hermal): Das Anwendungsgebiet ist das mittelschwere bis schwere Reizdarmsyndrom mit Obstipation. Das besagt: Man kann es sowohl in Monotherapie als auch in Kombinationstherapie geben. Es gibt weder Einschränkungen in die eine noch in die andere Richtung.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen? – Herr Grandt, bitte.

Herr Prof. Dr. Grandt (AkdÄ): Vielleicht kurz zu Professor Layer. Ich will noch einmal klarstellen, dass wir natürlich auch in den Studien den Nutzen klar sehen und auch sehen, dass sich die Demonstration des Nutzens deutlich von all dem unterscheidet, was bisher für andere Präparate in der Indikation oder in der Behandlung von Patienten mit diesen Symptomen gezeigt worden ist. Wir haben natürlich nicht eine Einschätzung diesbezüglich abgegeben, was wir denken, was der Zusatznutzen sein könnte, sondern was der belegte Zusatznutzen durch die vorgelegten Studien ist. Da müssen wir sagen: Wir warten auf weitere Studien von Ihnen, die die Frage klären, die wir heute angerissen haben: Ist denn ein Zusatznutzen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie jetzt belegt? – Wir müssen dazu klar sagen: Das ist aufgrund der dargestellten methodischen Probleme leider nicht der Fall.

Herr Hecken (Vorsitzender): So habe ich – bevor ich Frau Teupen das Wort gebe – im Prinzip auch Herrn Professor Layer verstanden, der ja gesagt hat, dass die Studienlage auch für ihn problematisch ist – über die Studiendauer haben wir noch gar nicht gesprochen, sondern haben uns mit den Studien als solchen beschäftigt –, dass er aber aus der Anwendungspraxis eben eine sinnvolle Ergänzung der vorhandenen Therapieoptionen durch eben den hier in Rede stehenden Wirkstoff sieht. Insofern ist da, glaube ich, keine sehr große Diskrepanz. Von der Studienlage – so sagte er das auch relativ deutlich – ist das eben nicht gegeben. – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage zum Schmerz. Sie haben ja gesagt, dass die Schmerzreduktion relevant ist. Sie haben aber den Schmerz, glaube ich, als einzelnen Endpunkt nicht erhoben, sondern es quasi in den unterschiedlichen Instrumenten zur Lebensqualität abgebildet. Zumindest entnehme ich das aus den Unterlagen. Jetzt sehe ich zum Beispiel im Modul 4: „Die Metaanalyse der Schwere der abdominalen Schmerzen zeigt einen p_Q -Wert von 0,147.“ Das war bei dem Instrument „Globales Wohlfühlen IBS“. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen. Wir haben ja im Prinzip die Auswertung nicht vorliegen.

Dann habe ich noch eine andere Frage. Sie haben ja, was uns sehr freut, relativ viele und sehr unterschiedliche Instrumente zur Lebensqualität in den Studien benutzt. Dazu habe ich eine Frage, allerdings finde ich es gerade nicht. So kann ich es nur bei der Therapiezufriedenheit sehen, was ja eine andere Baustelle ist: Dort haben Sie in Woche 2, 4, 8, 12, 16, 20 und 26 Daten erhoben. War die Häufigkeit ähnlich bei den Lebensqualitätsinstrumenten?

Frau Dr. Essner (Almirall Hermal): Zu Ihrer ersten Aussage, dass der Schmerz nicht gemessen wurde. Der Schmerz war einer der primären Endpunkte in der Studie – abdominale Schmerzen und Beschwerden. Das heißt, dieser Endpunkt ist auch alleine berücksichtigt und angeschaut worden, zum einen in der Kombination mit Beschwerden und zum anderen eben auch der Schmerz allein. Gemessen wurde das mit der numerischen Rangskala, die für diese Zwecke validiert ist. Eine 30-prozentige Reduktion im Schmerzbereich sieht man als klinisch relevant an; diesen Wert haben die Patienten deutlich überschritten.

Bezüglich Ihrer Frage zur Lebensqualität müsste ich noch einmal genau nachgucken. Das ist natürlich auch zu den Zeitpunkten gemessen worden wie auch die Therapiezufriedenheit. Ich glaube, das ist sogar fast zu allen Zeitpunkten – – Aber da müsste ich noch einmal nachgucken. Zu welchen Zeitpunkten habe ich so nicht mehr im Kopf. Aber das sehe ich gleich nach und sage es Ihnen dann. – Einen Moment.

Herr Hecken (Vorsitzender): Machen Sie ruhig langsam, wir haben Zeit.

Frau Dr. Essner (Almirall Hermal): Zur Lebensqualität gibt es hier so viele Daten. Die kann man leider nicht alle im Kopf haben. Vielleicht können Sie gerade erst einmal weitermachen, und ich suche Ihnen das heraus.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. Ich befürchte nur, die nächste Frage geht auch wieder an Sie, sodass die Entlastung nur eine partielle sein wird. – Frau Müller, bitte schön. Sie haben das Wort.

Frau Dr. Müller: Die Frage geht an einen anderen Adressaten, insofern passt es vielleicht gut. – Herr Professor Layer, Sie hatten ja hervorgehoben, dass nach Ihrer praktischen Erfahrung die Patienten sozusagen sehr dankbar für diese Therapieoption sind und sie für Sie als Arzt auch unverzichtbar ist – so in diese Richtung habe ich das verstanden –, auch wenn es sozusagen gewisse Einschränkungen bezüglich der Studienlage für Linaclotid gibt. Andererseits hatten Sie ja, als es um die Frage der Schmerzmedikation ging, gesagt, dass für Spasmolytika die Datenlage sehr schlecht wäre, weil es nur alte Studien sind, die den heutigen Ansprüchen nicht mehr genügen. Jetzt ist meine Frage: Würden Sie auf der Grundlage der schlechten Daten davon abraten, Spasmolytika einzusetzen? Sie zeichnen ja für die S3-Leitlinie an führender Stelle mitverantwortlich. Das würde mich interessieren, weil Sie das so gegeneinandergestellt haben. Das eine war die praktische Erfahrung, das andere die Frage – –

Herr Prof. Dr. Layer (DGVS): Vielen Dank. – Zum einen vielleicht noch eine Präzisierung Ihrer Interpretation meiner Aussage, das sei jetzt das ultimative Mittel. So soll das ja nicht stehen bleiben. Es ist ein Mittel, das auch nicht bei allen Patienten funktioniert. Es gibt Patienten, die nach ein, zwei Tagen oder einer Woche auch Nebenwirkungen wie Durchfall bekommen. Da lässt die Wirkung dann nach. Die Ansprechrate ist aber höher als das, was ich bisher kenne, und das Ausmaß des Effekts ist auch stärker als das, was ich bisher kenne. Es ist aber nicht die eierlegende Wollmilchsau oder so.

Herr Hecken (Vorsitzender): Darf ich da nur einmal präzisieren? Wir haben eine Ansprechrate von 50 Prozent nach Aussagen der EMA.

Herr Prof. Dr. Layer (DGVS): Das kommt ungefähr hin, ja. Das sind auch meine Erfahrungen. Ich habe nicht durchgezählt, aber – –

Herr Hecken (Vorsitzender): Damit wir das im Protokoll haben. – Okay.

Herr Prof. Dr. Layer (DGVS): 50 Prozent sind in etwa das, was auch meiner Erfahrung entspricht.

Zu der anderen Aussage: Natürlich gibt es auch Patienten – und das ist für das Krankheitsbild typisch, das haben wir ja auch in der Leitlinie ausführlich dargelegt – – Kein Medikament spricht hinsichtlich seiner Wirkung verlässlich an oder auch nicht verlässlich an; das heißt, ausprobieren tun wir es natürlich immer. Spasmolytika sind ein ganz klarer Erstlinienstandard, und das würde ich auch nach wie vor immer zuerst geben, bevor ich Linaclotid probiere. Es ist das zugelassene Medikament, es ist eingefahren. Wir wissen etwa, wie die Nebenwirkungsrate ist. Wenn die Patienten ansprechen, dann ist es prima. Das tut aber nur eine kleine Minderheit.

Ich habe in einer kleinen Studie – sie ist nicht publiziert, insofern sollte sie auch keine Rolle spielen; ich sage das im Rahmen einer dokumentierten persönlichen Erfahrung – eine Rate zwischen ungefähr 20 und maximal 30 Prozent an Patienten ermittelt, die einigermäßen bzw. partiell auf Spasmolytika ansprechen, der Rest dagegen überhaupt nicht. Das ist aber auch bekannt. Das schwache Abschneiden dieser Medikamente ist statistisch in der Gesamtgruppe begründet, und ein Teil der alten Studien hat eben praktisch von vornherein vorsektioniert und erst mal nur die Responder in die Studie eingeschlossen. Dann war es natürlich billig, einen Effekt zu bekommen. Aber von der Gesamtgruppe der Schmerzpatienten spricht nur eine Minderheit an, und die Metaanalysen – – Die aktuelle Cochrane zeigt ja, wie gesagt, deutlich, dass für die meisten Substanzen Borderline oder gar keine Signifikanz herauskommen. Aber das ist natürlich kein Gegenargument gegen einen Therapieversuch.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Mayer, bitte.

Herr Dr. Mayer: Ich habe eine ganz kurze Frage bezüglich eben gerade dieser Ansprechrate. Wir haben ja auch in der Placebo-Gruppe eine fast 40-prozentige, eine 38-prozentige Ansprechrate. Sie haben gesagt, so 10 bis 20 Prozent aller Cocktails, die da existieren, haben nur 10 bis 20 Prozent Responder oder Therapieansprecher in der Gesamttherapie. Wir erklären Sie diesen Unterschied, dass im Placebo in dieser Studie fast 40 Prozent Responder dabei waren? Ist das nicht auch ein Ausdruck der vielleicht nicht adäquaten Selektion der Patientenpopulation, die an der Studie teilgenommen haben?

Frau Dr. Essner (Almirall Hermal): Zunächst möchte ich die Frage von Frau Teupen beantworten, das also ein bisschen der Reihe nach abarbeiten.

Zur Lebensqualität. Es gibt mehrere verschiedene Instrumente, die dort eingesetzt worden sind. Es gibt ein Instrument, das ist am ersten Tag, nach 12 und nach 26 Wochen erhoben worden. Dann gibt es zwei weitere Lebensqualitätsinstrumente, die bei der längeren Studie nach 2, 4, 8, 12, 16, 20 und 26 Wochen eingesetzt worden sind.

Ich komme jetzt zu Ihrer Frage, Herr Mayer, was die Placebo-Rate angeht. Wir haben ja hier ein fluktuierendes Krankheitsbild, und es ist bekannt, dass es bei Studien zum Reizdarmsyndrom schon auch eine gewisse Placebo-Rate – wie bei fast allen Studien heutzutage – gibt. Das erleben Sie auch im Bereich der Psychiatrie ganz stark, dass es sehr hohe Placebo-Raten gibt. Dennoch haben wir es auch da mit sehr wirksamen, effektiven Medikamenten zu tun.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Layer, bitte.

Herr Prof. Dr. Layer (DGVS): Vielleicht in Ergänzung, weil ja oft dem Reizdarmsyndrom unterstellt wird, es sei besonders placeboanfällig. Das entspricht überhaupt nicht meiner Erfahrung. Im Gegenteil: Ich glaube, das sind absolute Hardcore-Patienten. Das Phänomen ist vielmehr – das hatten wir vorhin schon; Frau Wieseler hat es ja auch angesprochen –, dass es sich gerade hinsichtlich der Chronizität um ein prinzipiell in langsamen Wellen fluktuierendes Krankheitsbild handelt. Wir wissen aus Analysen, dass statistisch Patienten im Bereich der Beschwerdezunahme und des Beschwerdemaximums häufiger den Arzt aufsuchen, als wenn es ihnen gutgeht. Das heißt, die Wahrscheinlichkeit, dass Patienten, denen es gerade besonders schlechtgeht, in eine Studie reinrutschen, ist statistisch einfach höher als bei denen, die beschwerdefrei sind und nicht im Traum daran denken, sich einen Termin geben zu

lassen. Das heißt, die spontane Fluktuation des Krankheitsbildes führt dazu, dass in beiden Gruppen eine gewisse Beschwerdeabnahme spontan erfolgt, egal, was die Patienten machen. Das hat aber mit dem Placeboeffekt nichts zu tun. Das ist kein Placeboeffekt, das ist der natürliche Verlauf dieser Erkrankung. Bei all diesen chronischen Erkrankungen, die nicht stabil sind, sondern einen wellenförmigen Verlauf haben, sieht man dieses Phänomen. Von daher ist da eine relativ hohe Rate allen Studien gemein, ob Sie Akkupunktur-Studien nehmen oder andere, und hat nichts damit zu tun, dass die Placebo-Rate besonders hoch wäre.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Frau Andresen, bitte.

Frau Dr. Andresen (DGVS): Vielleicht kann ich daran noch einmal anschließen. Sie sprachen vorhin an, dass über die Studiendauer noch gar nicht argumentiert wurde; das schließt sich quasi gleich daran an. Es ist zwar eine chronische Erkrankung, aber die Symptome fluktuieren eben typischerweise in diesen mehrwöchigen Phasen. Daher ist es auch unsere Erfahrung, dass Patienten typischerweise nach mehrwöchigen Phasen, in denen es ihnen besseht – sei es aufgrund eines Medikamentes –, diese Therapie nicht weiter fortsetzen wollen, weil sie typischerweise nicht chronisch Tabletten einnehmen wollen. So sind wir schon der Auffassung, dass eine 12-wöchige Therapiedauer durchaus adäquat ist, um dieses Beschwerdemaximum abzubilden, weil das eine typische Länge einer erfolgreichen Therapie bei diesen Patienten darstellt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Insgesamt noch zu der Studiendauer. Es ist ja so, dass eine 26-Wochen-Studie vorliegt, die wir auch konform mit der EMA für diese längere Therapiedauer als durchaus geeignet sehen würden. Das Problem ist, dass die EMA bzw. die Zulassungsbehörden eigentlich für diese Akutsituationen, die Sie ansprechen, vorschlagen, auf jeden Fall Studien zu machen, die eben diese wiederholte Therapie auch prüfen. Das ist eben in diesen 12-Wochen-Studien nicht geschehen. Es ist ein einmaliger Therapieansatz und eben nicht ein wiederholter Therapieansatz für eine, wie Sie es auch beschreiben, wiederholte akute Phase.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich glaube, das war noch einmal eine wichtige Klarstellung. Sie sollen nicht gezwungen werden, nach erfolgreicher Therapie diese fortzuführen, sondern es soll eben die nachfolgende, möglicherweise irgendwann eintretende dann eben auch einbezogen werden.

Gibt es zu diesem Komplex noch Fragen? Ich würde ansonsten gerne noch die Kosten der –

(Frau Dr. Essner (Almirall Hermal): Herr Hecken!)

– Ganz entspannt bleiben, ganz ruhig. Das ist kein Anlass zur Erregung. Wir haben Zeit und Gott weiß was. – Ansonsten würde ich gerne die zweckmäßige Vergleichstherapie ansprechen. Aber bitte schön. Wir haben mehrere Wortmeldungen. – Frau Essner, bitte schön.

Frau Dr. Essner (Almirall Hermal): Nur noch ganz kurz zur Dauer der Therapie. Sie werden ja auch gesehen haben, dass in der 12-wöchigen Studie eine randomisierte Absetzphase angeschlossen wurde, in der Patienten, die Linaclotid bekommen haben, entweder weiter mit Linaclotid behandelt oder auf Placebo gesetzt wurden und die Placebo-Patienten Linaclotid

bekommen haben. Die Situation all der Patienten, die von Linaclotid auf Placebo gesetzt wurden, hat sich wieder deutlich verschlechtert im Gegensatz zu den Patienten, die gleichbleibend behandelt worden sind. Man muss natürlich gewisse Kompromisse bei solchen Studiendesigns eingehen, aber so eine Absetzphase – und das Ganze noch verblindet – eröffnet natürlich auch eine schöne Möglichkeit, um wirklich zu beurteilen, ob Rebound-Effekte usw. zu erwarten sind.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Anders vom BPI, bitte.

Herr Anders (BPI): Vielen Dank. – Unser Verständnis der EMA-Entscheidung und auch des EPARs geht eigentlich dahin, dass sie sowohl die 26-Wochen-Studie als auch eine 12-Wochen-Studie in ihre Zulassungsentscheidung einbezogen haben. Die Vorgabe, Frau Wieseler, die Sie eben geschildert haben, wurde jedenfalls hier von der EMA so nicht gefordert und umgesetzt, also dass man für die Akuttherapie sozusagen eine intermittierende Studie aufsetzen sollte. Vielmehr hat die Zulassungsentscheidung beide einbezogen, also auch die kürzere Studie. Dementsprechend umschließt die Zulassung nicht nur die Dauertherapie von Linaclotid, sondern eben auch eine kürzere Behandlung. Ich denke, das war noch einmal wichtig, damit wir da ein gemeinsames Verständnis haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich glaube, dieses gemeinsame Verständnis haben wir, zumal Frau Wieseler ja eingangs Ihrer Bemerkungen vor etwa einer Stunde ausgeführt hat, dass es ihr nicht um die Frage der Wirksamkeit oder die Frage der Zulassung geht, sondern um die Frage der Beurteilung eines Zusatznutzens. Die Frage, mit der wir uns hier beschäftigen, ist: Können wir mit dieser 26-Wochen-Studie und den 12-Wochen-Studien den Zusatznutzen belegen, oder wäre da nicht möglicherweise ein zweiter Behandlungszyklus danach erforderlich und notwendig gewesen? Insofern befinden wir uns da gar nicht im Widerspruch, sondern wir haben, bezogen auf die EMA-Entscheidung, das gleiche Grundverständnis, aber vielleicht ein unterschiedliches Verständnis, welche Folgerungen wir daraus für unsere Nutzenbewertung, die ja einen Zusatznutzen belegen muss, ableiten können.

Ich frage jetzt: Gibt es zu diesem Komplex noch Fragen? – Nicht. Somit würde ich Ihnen gerne das Wort geben hinsichtlich der Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sie hatten vorgetragen, dass Linaclotid einziges zugelassenes Arzneimittel im Anwendungsgebiet ist und dass es erforderlich sei, bei den Jahrestherapiekosten neben den Arzneimittelkosten Psychotherapiekosten etc. pp. zu berücksichtigen, weil man sonst einen synthetischen Patienten schaffen würde, bei dem eben jetzt nicht das, was add-on noch an weiteren Kosten für die GKV entstehen würde, den Kosten, die allein durch Ihren Wirkstoff verursacht würden, entgegengestellt würde, weil eben weitgehend danebenstehende Interventionen – sei es arzneimitteltherapeutischer Art wie auch psychotherapeutischer Art – nicht erforderlich seien. Vielleicht können Sie das noch einmal kurz hier vortragen, damit wir das der guten Ordnung halber hier noch einmal zu Protokoll geben.

Herr Dr. Ecker (Almirall Hermal): Gerne. – Letztendlich gibt es im Zusammenhang mit den Kosten drei Aspekte, die aus unserer Sicht relevant sind. Der erste Punkt betrifft die Frage: Welche Therapien sind Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie? Hier gibt es unterschiedliche Ansichten, die ich gleich noch mal kurz referieren werde. Der zweite Punkt ist das Thema Saldierung bzw. Nichtsaldierung, das heißt: Lassen sich bestimmte Therapieoptionen rausstreichen, rauskürzen – rechnerisch – oder nicht? Der dritte Punkt ist das Thema „synthetischer Patient“. Diesen haben ja auch Sie gerade angesprochen, Herr Hecken.

Zum ersten Punkt, welche Therapien Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind. Meine Damen und Herren, wir haben ja die Situation, dass uns der G-BA im Rahmen der Festsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vier Wirkstoffe genannt hat: Mebeverin, Flohsamen, Butylscopolamin und die Kombination pflanzlicher Wirkstoffe. Das war Stand der Festsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Beratungsgespräch. Das IQWiG hat jetzt im Rahmen der Kommentierung der Kostendarstellung gesagt: Es sind zu berücksichtigen trizyklische Antidepressiva, konkret Amitryptilin und Imipramin, und weiterhin die Psychotherapien. Sie sehen, die Schnittmenge aus beiden ist null, ist leer. Wir sind der Ansicht, dass eine umfassende Darstellung der relevanten Kosten zum einen die Wirkstoffe, die der G-BA genannt hat, zum anderen die Wirkstoffe, die auch in der IQWiG-Gesundheitsinformation genannt werden – das sind nämlich deutlich mehr als die gerade von mir zum Stichwort IQWiG vorgetragenen – und zum dritten die in der S3-Leitlinie genannten Wirkstoffe beinhaltet.

Zweiter Punkt: Thema Saldierung. Wir stellen fest, dass im IQWiG-Bericht die Trizyklika rechnerisch bei der Ermittlung der Jahrestherapiekosten berücksichtigt wurden, die Psychotherapie jedoch nicht, sondern rechnerisch rausgekürzt wurde – aus welchen Gründen auch immer. Wir sind der Ansicht, dass alle Wirkstoffe zu berücksichtigen sind, und zwar unabhängig von der Frage, ob sie jetzt erstattungsfähig oder nicht erstattungsfähig sind. Ich denke, aus Sicht des Patienten spielt das keine Rolle. Die Kosten sind ja trotzdem relevant.

Dritter Punkt: synthetischer Patient. Es wurde vom IQWiG hier moniert, dass eine Gesamtkostendarstellung auf Ebene des einzelnen Patienten fehlt. Ich möchte hier an die Nutzenbewertung zu THC/CBD, also Sativex, erinnern. Da war es so, dass von Almirall Hermal genau eine solche Kostendarstellung vorgelegt wurde; das wurde dann abgelehnt mit dem Verweis darauf, dass es einen solchen Patienten ja nicht gibt, dass ein solcher Patient ein hypothetischer, ein synthetischer Patient ist. Es wurden dann im Beschluss des G-BA zu Sativex auch nur die Einzelwirkstoffe genannt mit den jeweils dazugehörigen Preisspannen. Es wurde genau keine Gesamtsummenbildung vorgenommen, so wie sie jetzt vom IQWiG als fehlend moniert wurde. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Gerber-Grote, dazu? – Bitte schön.

Herr Dr. Gerber-Grote: Ja, gerne. – Vielleicht sollten wir uns ganz grundsätzlich dieser Sache noch einmal nähern. Sie haben ja jetzt selbst gesagt, wenn ich Frau Essner beim Wort nehme, Linaclotid kann sowohl als Add-on-Therapie als auch als Kombinationstherapie gegeben werden. Wenn wir uns von dieser Seite dem Ganzen noch einmal annähern, dann haben wir ja folgende Möglichkeiten, wenn wir drei theoretische Patienten nebeneinanderstellen: Wir haben einen Patienten, der eine Vergleichstherapie bekommt, wir haben einen Patienten, der nur Linaclotid bekommt – wenn ich das dann richtig übersetzen würde –, und wir haben einen Patienten, der eben Linaclotid und die Vergleichstherapie bekäme. Wenn wir jetzt sagen, die Vergleichstherapie kann aus diesen vier vom G-BA vorgeschlagenen Präparaten bestehen, muss aber nicht daraus bestehen, dass sozusagen alle vier Präparate dauerhaft gegeben werden, dann kommen wir zu dem Schluss: Der Vergleichspatient kann minimal mit 0 Euro im Jahr rausgehen und maximal mit sozusagen den Jahrestherapiekosten für die vier vom G-BA vorgeschlagenen Therapiekosten. Dann könnten wir gegebenenfalls Linaclotid noch draufschlagen oder eben Linaclotid gesondert betrachten. So müsste man das dann ja darstellen. Sie sind in Ihrer Darstellung ja dem auch nicht gefolgt, insofern Sie nicht zumindest sagen: Ich muss den synthetischen Patienten konstruieren, der zumin-

dest alle vier vom G-BA vorgeschlagenen Therapiemaßnahmen bekommt. Dennoch ist es natürlich so: Einige dieser Therapiemaßnahmen sind von der Erstattung ausgenommen; und das muss man natürlich auch berücksichtigen.

Nun zur Psychotherapie. Hier hat uns gar nicht so sehr gestört, dass Sie die Psychotherapie einbezogen haben. Daraus ergibt sich allerdings eine Frage: Sie haben gesagt, 20 Prozent der Patientinnen und Patienten würden die Psychotherapie bekommen. Wenn wir das jetzt annehmen, dann wären das im Jahr 160.000 Personen. Das halte ich für ziemlich unwahrscheinlich angesichts der Tatsache, dass wir insgesamt 5.000 bis 10.000 Psychotherapeuten haben. Dann wären die ja nur mit den Patienten beschäftigt, die bei RDS die entsprechende Symptomatik haben. Da müssen Sie, glaube ich, auch noch einmal Ihre Zahlen prüfen, und eben entsprechend noch einmal klarstellen, welchen Anteil von Patientinnen und Patienten das betrifft. Das muss man insofern schon noch einmal kritisch lesen.

Der dritte Punkt: Imipramin. Ja, Sie haben richtig darauf hingewiesen; wir haben hier einen kleinen Rechenfehler. Das sei Ihnen auch zugestanden. Umgekehrt hat die DGVS aber gleichzeitig argumentiert, dass Imipramin – – Das ist ja von Ihnen vorgeschlagen worden und nicht von uns. Wir haben das nur geprüft und sind zu der Bewertung gekommen, dass es im Grunde genommen, weil es obstipierend wirkt, hier gar nicht das Richtige ist. Sprich also: Sie haben hier selber das falsche Medikament vorgeschlagen, und man müsste nach S3-Leitlinie eigentlich die SSRIs nehmen. Da müssen wir selber noch einmal gucken, dass ein Medikament, wenn Sie es hier einbringen und anrechnen lassen wollen, wir aber nur die Kosten prüfen, dann eben nicht das Richtige ist. Insofern sehen wir da bei Ihnen auch nach wie vor Probleme.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Sickold.

Frau Dr. Sickold (Almirall Hermal): Zu den Kostendarstellungen vielleicht noch einige Anmerkungen. Ich gebe Ihnen recht: Es gibt mehrere Möglichkeiten, einen Patienten zu synthetisieren. Wie Herr Ecker schon ausführte, haben wir das im Falle von Sativex auch getan, was dazu führte, dass der G-BA anschließend die Kosten alle einzeln aufgelistet hat, weil es leider keine Daten oder Hintergrundinformationen gibt, wie die Kombination eigentlich zu erfolgen hat, sondern allenfalls eine Richtschnur – das ist sicherlich auch noch eine unserer Hausaufgaben, zu schauen, wie das im Versorgungskontext aussieht –, wie wir diese Patienten synthetisieren oder nicht synthetisieren. Tatsächlich stehen im Beschluss von Sativex die Kosten nebeneinander, und das war uns dann Orientierung genug, um das Dossier hier entsprechend anzufertigen und die Kosten einfach aufzulisten.

Das Thema OTC-Kosten haben wir ja im Beratungsgespräch noch einmal ausführlich diskutiert. Herr Grüne saß mir da gegenüber – so wie heute. Herr Grüne wies uns explizit darauf hin, dass es die Möglichkeit gibt, auch OTC-Kosten im Dossier zu listen. Gemäß dem entsprechenden Kapitel der Verfahrensordnung – ich glaube, das ist Abschnitt 3.3.3 – sind die Kosten im Dossier darzustellen, und zwar – so ist die Handlungsanweisung in diesem Kapitel – die AVP-Kosten minus der gesetzlichen Rabatte. Es gibt keinen Ein- oder Ausschluss bezüglich der OTC-Präparate, hier gibt es keinen Vermerk. Von daher haben wir die Kosten auch entsprechend dargestellt.

Gemäß der von uns recherchierten Möglichkeit, Medikamente für die zweckmäßige Vergleichstherapie einzusetzen, ist unsere Liste länger als die der Wirkstoffe, die uns vom G-BA im Beratungsgespräch aufgegeben wurden. Wir haben nämlich festgestellt, dass es wesent-

lich mehr Wirkstoffe mit Zulassung gibt, weil die AMIS-Datenbank eine andere Ergebnisliste liefert, wenn Sie sie nach Reizdarmsyndrom und seinen Synonymen absuchen, als die, wenn man nur unter dem Begriff Reizdarmsyndrom sucht. Von daher ist aus unserer Sicht die Kostenaufstellung vollständig und umfasst vielleicht auch mehr Wirkstoffe als die, die uns vom G-BA aufgegeben wurden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Also, ich weiß jetzt nicht, was Herr Grüne im Beratungsgespräch gesagt hat. Ich sage an dieser Stelle aber, dass nur solche OTC-Präparate in der Kostendarstellung von Relevanz sind, die ausdrücklich in der Ausnahmeliste vom Verordnungsausschluss aufgeführt sind, während alle anderen ohne Belang sind; denn das sind die der GKV entstehenden Kosten. Alle OTCs interessieren mich überhaupt nicht, sondern nur die OTCs, die eben in der entsprechenden Anlage in bestimmten Indikationen – wenn es so etwas für das Reizdarmsyndrom gibt, dann sei's drum – als ausnahmsweise verordnungsfähig beschrieben worden sind. Wenn – wir werden das aber überprüfen – im Beratungsgespräch etwas anderes gesagt worden ist, dann war das eine falsche Auskunft. Da Herr Grüne aber gemeinhin ein profunder Kenner des Rechtes ist, gehe ich davon aus, dass er das auch so und nicht anders gesagt hat. Also, irgendwelche Säftchen, mit denen man dann besser Atem bekommt, die als OTC-Präparate freiverkäuflich und nicht verordnungsfähig sind, spielen bei uns bei den Kostenbetrachtungen keine Rolle. Punkt. Das nur zur Klarstellung. – Bitte schön, Frau Sickold.

Frau Dr. Sickold (Almirall Hermal): Herr Hecken, vielen Dank für die Klarstellung. Ich wollte auch nur zum Ausdruck bringen, dass wir uns gemäß der Verfahrensordnung hier korrekt verhalten haben und die Kosten so aufgelistet sind, wie wir die Vorlage des Dossiers an der Stelle verstanden haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ob das so ist, das werden wir bewerten. So, wie Sie es verstanden haben, haben Sie es vorgelegt. Ich habe nur Ihre Aussage hinsichtlich der angeblich von Herrn Grüne im Beratungsgespräch getätigten Äußerung korrigiert, die eben weder mit der Verfahrensordnung noch mit der geltenden Rechtslage übereinstimmt. Wir stellen dar: Notwendige GKV-Leistungen in den Preisdarstellungen sind nicht verordnungsfähige OTC-Präparate gemeinhin nicht. Punkt.

Ich hatte jetzt noch eine Wortmeldung. – Frau Krug.

Frau Krug (Almirall Hermal): Ich möchte an die Adresse des IQWiG noch ganz kurz ergänzen. Sie sagten, dass Sie unseren Anteil an Psychotherapie von 20 Prozent als recht hoch einschätzen. Wir haben einmal geguckt, ob wir denn nicht noch adäquate Zahlen für Deutschland finden. Die KV Nordrhein veröffentlicht ja die 100 häufigsten ICD-10-Schlüssel, und dann haben wir mal bei den psychologischen Psychotherapeuten geguckt. Ob das analytische Verfahren sind, Verhaltenstherapie oder auch psychologische Psychotherapeuten – dort ist immer auf den 80er-Plätzen das Reizdarmsyndrom. Also ist es doch sehr häufig, da es unter die Top 100 kommt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Auch das nehmen wir zur Kenntnis und werden wir verifizieren. – Gibt es weitere Wortmeldungen? Gibt es Fragen? – Herr Dintsios, bitte.

Herr Dr. Dintsios (vfa): Ich möchte darauf hinweisen, dass wir hier wieder mal das gleiche Dilemma zwischen Fragestellungen im Rahmen der Zulassungsstudien und Fragestellungen

im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a hinsichtlich des Ermitteln eines Zusatznutzens haben. Für mich ergibt sich diese Frage immer, wenn ich mir die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung anschau, in der ja wortwörtlich drinsteht: auf Basis der Zulassungsstudien – primär. Insofern wir das Verfahren so früh ansetzen und keine weitere Evidenz vorliegt, kommen wir nicht so ohne Weiteres aus diesem Dilemma heraus.

Ich stimme Frau Wieseler durchaus zu, dass einige der Fragestellungen, die in Zulassungsstudien beantwortet werden, das entsprechende Design bedingen, sozusagen als Rattenschwanz mit sich bringen, und dass diese Studien nicht unbedingt eins zu eins für die Beantwortung der Fragen, die die Zulassung betreffen, geeignet sind. Aber dann muss man allerdings auch an den Gesetzgeber appellieren und ihn darauf hinweisen, dass wir uns im Rahmen dieser Nutzenbewertung in der frühen Zusatznutzenbewertung bewegen; das heißt, die zusätzliche Evidenz, die Sie hier ja gerne sehen würden, ist zu diesem Zeitpunkt nicht ohne Weiteres lieferbar. Es sei denn – und damit schließe ich auch gleich ab –, Sie würden von den Herstellern verlangen, dass sie eine deutschlandspezifische Studie fahren. Wer sich ein bisschen in der Pharmaszene auskennt, wird wissen, dass Headquarters so etwas nie und nimmer machen werden, weil sie ein Risiko dabei haben: Sie müssen das durch die Ethikkommission bringen. Und die Ethikkommission wird ihnen sagen: Solange Sie Zulassungsstudien fahren, können Sie nicht drei oder vier Studien parallel applizieren. Was soll das Ganze, und dann auch noch mit unterschiedlichen Komparatoren? – Sie müssen, ob Sie wollen oder nicht, in der Chronologie zuerst die Zulassung bedienen. Das ist nun mal so, Herr Müller, ob Sie es wahrhaben wollen oder nicht. Das ist so, weil die meisten Ethikkommissionen Ihnen sagen werden: Wir wollen bei unbekanntem Wirkstoffen, die geprüft werden, nicht parallel noch drei andere Studien haben. Wir wollen diese sequenziell haben, damit wir zusätzliche Erkenntnisse erzielen, vor allem hinsichtlich des Sicherheitsprofils. – Aus diesem Dilemma kommt man eben nicht so ohne Weiteres heraus.

Die Frage, die sich mir anschließend stellt: Es gibt eine Kategorie, die nennt sich „nicht quantifizierbar“. Vielleicht ist es Sinn dieser vierten Zusatznutzenkategorie, sich dieser bei solchen Konstellationen zu bedienen und, insofern die Evidenz, die mit den Zulassungsstudien vorliegt, genügend Indizien liefert, dass ein potenzieller Zusatznutzen vorliegen könnte, im Anschluss die Evidenz dann stärker hinsichtlich der Fragestellung zum Zusatznutzen ausarbeiten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dintsios. Wir haben uns hier mehrfach über diese Fragestellung unterhalten. Ich glaube, der Umstand, dass wir hier acht Nutzenbewertungen mit „beträchtlich“, dann mehr als 30 Prozent mit geringem Zusatznutzen, mehrere mit „nicht quantifizierbar“ abgeschlossen haben trotz einer manchmal, ich sage mal, sehr grenzwertigen Evidenz, zeigt, dass wir schon davon ausgehen, das anzuwenden, was der Gesetzgeber mit bestverfügbarer Evidenz meint, die hier zugrunde zu legen ist. Ob bestverfügbare Evidenz aber ersetzen kann und begrifflich eine nicht vorhandene Evidenz oder eine nicht belegbare Evidenz meint, das ist eine andere Frage. Das ist hier der entscheidende Punkt. „Nicht quantifizierbar“ wird – so sieht es die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vor, und das wissen Sie auch aus verschiedenen Diskussionen, die wir gemeinsam geführt haben – in Bereichen verwendet, bei denen Evidenz gegeben ist, aber man aus den vorhandenen Daten nicht exakt ableiten kann, ist es jetzt „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“. „Nicht quantifizierbar“ ist aber kein Auffangbecken für nicht gegebene, nicht vorhandene Evidenz, womit ich jetzt überhaupt nichts über den Verlauf der heutigen Veranstaltung sage. Nur, damit hier die begriffliche Klarheit besteht. Sonst wäre es

ja relativ einfach, indem man sagt: Uh, wir haben nix, dann machen wir mal „nicht quantifizierbar“, befristen das ganze Ding drei, vier Jahre und gucken, was passiert. – Wenn den Leuten dann am Ende ohne Spasmolytika und ohne Psychotherapie das Leben wieder lebenswert erscheint und Weihnachten und Ostern bei noch mehr Leuten auf einen Tag fallen, dann sagen wir: „Toll, dass es geklappt hat.“ Wenn Ihnen danach die Ohren abfallen, sagen wir: „Pech gehabt, jetzt lassen wir es sein.“ Das ist nicht das Wesen des nicht Quantifizierbaren. Nur zur begrifflichen Klarstellung, wenn wir uns schon in juristischen Kategorien hier unterhalten. – Herr Professor Layer, bitte.

Herr Prof. Dr. Layer (DGSV): Vielen Dank. – Einen Kostenaspekt, der hier wahrscheinlich gar keine formale Rolle spielt, möchte ich zumindest einmal in den Raum stellen. Wir haben hier offenbar eine Substanz, die ihre Wirksamkeit – ich rede nicht vom Zusatznutzen, ich rede von der Wirksamkeit – gezeigt hat bei der Untergruppe der relativ schwer bis zumindest mäßig Erkrankten; wir reden ja nicht von banalen Fällen. Diese Patienten sind ja klassischerweise, was das Gesamtsystem angeht, die großen Kostentreiber. Wir reden jetzt nicht von einem synthetischen Patienten, sondern von einem Patienten, der wirklich in Fleisch und Blut vor uns sitzt und stolz berichtet, dass er nach zwölf Koloskopien immer noch keinen richtigen Befund hat, darüber schimpft, dass das alles Flaschen sind, die nichts finden, und fordert, dass wir jetzt eine dreizehnte machen sollen. Wir reden hier auch von Arbeitsausfällen und dem berühmten Doktor-Hopping; das heißt, es wird erst ein Experte aufgesucht, dann geht man zum nächsten, lässt sich dann stationär einweisen und wieder Wiederholungsdiagnostik machen. Dieser unzufriedene, dieser unzureichend behandelte Patient ist viel teurer als die paar Cent für Mebeverin oder was immer wir da geben. Das wollte ich nur einmal sagen. Wir sehen das ja, wir müssen diese Patienten sozusagen managen und krankschreiben bzw. wieder gesundschreiben. Nur für den Hinterkopf. Ich weiß, dass es hier wahrscheinlich gar keine Rolle spielt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Trotzdem danke für den Hinweis. Das hatten Sie ja auch in der Stellungnahme herausgearbeitet; das muss man natürlich im Blick behalten.

Gibt es noch Fragen von den Bänken? – Keine. Dann haben Sie jetzt Gelegenheit zum Schlusswort, wenn Sie möchten, Frau Sickold.

Frau Dr. Sickold (Almirall Hermal): Vielen Dank, Herr Hecken. – Wir haben jetzt hier angeregt diskutiert und wollten die Punkte, die im Vorfeld dieser Stellungnahme unklar waren, noch einmal darlegen. Wir gehen davon aus, dass unsere Studien die Anforderungen an die zweckmäßige Vergleichstherapie erfüllen, und zwar, was den Punkt Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung angeht, und auch, was die Möglichkeit des Patienten angeht, eine symptomorientierte Behandlung zu erhalten. Da wir einige Aspekte jetzt hier nicht ausführlich diskutieren wollten, möchte ich noch einmal auf unsere schriftliche Stellungnahme verweisen, wo wir diese Punkte explizit dargelegt haben.

Bezüglich der Studiendauer sind wir der Meinung, dass unsere Studien ausreichend lange sind, um den Zusatznutzen von Linaclotid zu belegen. Somit haben wir drei randomisiert kontrollierte Studien abgegeben, die die gute Wirksamkeit und das gute Sicherheitsprofil belegen und von daher einen aus unserer Sicht beträchtlichen Zusatznutzen rechtfertigen.

Die Kostendarstellung ist herausfordernd – auch das haben wir gesehen. Da bitten wir um eine entsprechende Aufklärung und Bewertung und hoffen, dass wir hier zeigen konnten,

dass es den Menschen, die von dieser Erkrankung betroffen sind, wirklich weiterhilft und dass hier auch ein dringender Bedarf an effektiven Arzneimitteln herrscht.

Insofern bitten wir jetzt den Unterausschuss um eine angemessene Bewertung unseres Dossiers, damit der Prozess entsprechend weiterlaufen kann. Ich glaube, es ist, wie in der Diskussion deutlich wurde, hier gar nicht die Frage, ob wir eins zu eins die Formulierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Studieneinschlusskriterien wiederfinden, sondern ob wir die vorliegende Evidenz wirklich befragen können, ob ein Medikamentencocktail so, wie er unseren Patienten zur Verfügung stand, ausreichend ist oder ob eine Therapie mit Linaclotid nicht einen weiteren Zusatznutzen bringt. Das müssen wir diese Studien fragen. Darum bitten wir Sie auch, damit wir zu einer abschließenden Bewertung kommen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Sickold. – Meine sehr verehrten Damen und Herren, ich fand das sehr spannend, weil wir ja teilweise doch sehr in die Tiefe gegangen sind. Sie können davon ausgehen, dass wir im Lichte dessen, was hier auch noch einmal vorgetragen worden ist, aber auch im Lichte dessen, was schriftlich vorgetragen worden ist, eine sachgerechte und verantwortungsbewusste Entscheidung treffen.

Danke, dass Sie da waren. Gute Heimreise. Wir dürfen weitermachen; wir haben noch mehrere Anhörungen.

Schluss der Anhörung: 12.58 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Abteilung Fachberatung Medizin

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Be-
stimmung der zweckmäßigen Vergleichsthera-
pie nach §35a SGB V
Vorgang: B-037 (Linaclotid)**

Datum: 14.08.2012

Inhalt

Indikation für die Recherche:	261
Berücksichtigte Wirkstoffe:	261
Systematische Recherche:	261
Literatur	264

Indikation für die Recherche:

Reizdarmsyndrom mit Obstipation

Berücksichtigte Wirkstoffe:

in Deutschland zugelassene Wirkstoffe, Ernährung, Psychotherapie

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Reizdarmsyndrom“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die Jahre 2007-2012 eingeschränkt und die Recherche am 02.08.2012 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (Pub-Med), AWMF, GIN, NGC, TRIP. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 191 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Eingeschlossen wurden systematische Reviews (bzw. auf systematischen Reviews beruhende Leitlinien/HTA) zur Therapie des Reizdarmsyndroms mit Obstipation (RDS-O). Es wurden 9 Quellen eingeschlossen.

Leitlinien	
<p>Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM). S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Stand: September 2009. Z Gastroenterol 2011; 49 237-93.</p>	<p>[Evidenzgrad A, Empfehlungsstärke ↑ , starker Konsens]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ballaststoffe in Form der wasserlöslichen Gelbildner wie z.B. Flohsamenschalen (Psyllium) sollten bei RDS-O versucht werden • Probiotika können bei Patienten mit RDS-O versucht werden. • Spasmolytika können auch zur Therapie von Patienten mit RDS-O eingesetzt werden. <p>[Evidenzgrad B, Empfehlungsstärke ↑ , starker Konsens]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Osmotische Laxanzien vom Macrogoltyp können bei RDS-O gegeben werden. • Die Pflanzenmischung STW-5 kann bei RDS-O versucht werden. • SSRI können bei therapierefraktärem RDS-O, insbesondere bei im Vordergrund stehenden Schmerzen und/oder psychischer Komorbidität, versucht werden. <p>[Evidenzgrad C, Empfehlungsstärke ↑ , starker Konsens]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neben Macrogol können bei RDS-O auch andere osmotische oder stimulierende Laxanzien versucht werden.
<p>National Institute for Health and Clinical Excellence, National Collaborating Cen-</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Laxatives should be considered for the treatment of constipation in people with IBS, but people should be discouraged from taking lactulose.

<p>tre for Nursing and Supportive Care. Irritable bowel syndrome in adults: diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care. Stand: Februar 2008. London (UK): NICE, 2008 Clinical Guideline; no 61)</p>	<p>(Evidenz überwiegend indirekt aus Studien zu Obstipation) (Keine getrennten Auswertungen für RDS-O bei den anderen Therapieoptionen.)</p>
<p>McKenzie YA et al. British Dietetic Association evidence-based guidelines for the dietary management of irritable bowel syndrome in adults. J Hum Nutr Diet 2012; 25 (3): 260-74.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • For individuals with IBS-C, dietary supplementation of ground linseeds can be recommended for a 3-month trial. [Grade of recommendation: D]
<p>Spiller R, Aziz, Q., Creed F, Emmanuel A, Houghton L, Hungin P, Jones R, Kumar D, Rubin G, Trudgill N., Whorwell P. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. Gut 2007; 56: 1770-98.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • First Line Therapy: Ispaghula (Flohsamen) [Quality of Evidence: High, Strength of Recommendation: Definitive] • Second Line Therapy: 5-HT₄ agonist [Quality of Evidence: High, Strength of Recommendation: Definitive]

Systematische Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichte	
<p>Chouinard LE. The role of psyllium fibre supplementation in treating irritable bowel syndrome. Canadian Journal of Dietetic Practice and Research 2011; 72 (1): e107-e114.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Psyllium fibre may provide modest global symptom relief, especially in constipation-predominant IBS (keine explizite Subgruppenanalyse für RDS-O)
<p>Enck P, Junne F, Klosterhalfen S, Zipfel S, Martens U. Therapy options in irritable bowel syndrome. Eur J Gastroenterol Hepatol 2010; 22 (12): 1402-11.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • First-line therapy may include probiotics and eventually also fiber supplements – despite their low efficacy – because of their low side-effects in patients with constipation-predominant IBS (keine explizite Subgruppenanalyse für RDS-O)
<p>Shen YH, Nahas R. Complementary and alternative medicine for treatment of irritable bowel syndrome. Can Fam Physician 2009; 55 (2): 143-8.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • there is good evidence that soluble but not insoluble fibre improves constipation and global IBS symptoms. There is less evidence to support its effect on abdominal pain.
<p>Shi J, Tong Y, Shen JG, Li HX. Effectiveness and safety of herbal medicines in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. World Journal of Gastroenterology 2008; 14 (3): 454-62.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Based on this evaluation, we concluded that herbal medicines could not be reliably recommended because of methodological flaws in the studies. (3 Studien mit verschiedenen pflanzlichen Wirkstoffen bei RDS-O Patienten).
<p>Trinkley KE, Nahata MC.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Medications that have been shown to be efficacious for treat-

Treatment of irritable bowel syndrome. J Clin Pharm Ther 2011; 36 (3): 275-82.	ing the symptoms of IBS-C include lubiprostone, fluoxetine and dicyclomine. (Lubiproston nicht in D verfügbar.)
--	--

Details zur Recherchestrategie

Cochrane Library am 02.08.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor Irritable Bowel Syndrome explode all trees	349
#2	"irritable bowel syndrome" OR ibs	1073
#3	(#1 OR #2), from 2007 to 2012	399

Cochrane Reviews [90] | Other Reviews [36] | Trials [255] | Methods Studies [5] | Technology Assessments [4] | Economic Evaluations [8] | Cochrane Groups [1]

9 Cochrane Reviews, 36 Other Reviews, 2 Technology Assessments in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 02.08.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search "irritable bowel syndrome"[MeSH Terms]	3330
#2	Search "irritable bowel syndrome" OR IBS	8609
#3	Search (#1) OR #2	8609
#4	Search (#1) OR #2 Filters: Publication date from 2007/01/01 to 2012/12/31	3701
#5	Search (#1) OR #2 Filters: Publication date from 2007/01/01 to 2012/12/31; Practice Guideline	6
#6	Search (#1) OR #2 Filters: Publication date from 2007/01/01 to 2012/12/31; Guideline	6
#8	Search guideline[Title]	6320
#9	Search (#8) AND #4	1
#10	Search ((#9) OR #6) OR #5	7

7 Leitlinien importiert

MEDLINE (PubMed) am 02.08.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	Search "irritable bowel syndrome"[MeSH Terms]	3330
#2	Search (irritable bowel syndrome[Title/Abstract]) AND ibs[Title/Abstract]	3319
#3	Search (#1) OR #2	4804
#4	Search (#1) OR #2 Filters: Publication date from 2007/01/01 to 2012/12/31	2556

#5	Search (#1) OR #2 Filters: Publication date from 2007/01/01 to 2012/12/31; Systematic Reviews	158
#6	Search (#1) OR #2 Filters: Publication date from 2007/01/01 to 2012/12/31; Meta-Analysis	44
#7	Search HTA[Title/Abstract]	1182
#8	Search technology assessment*[Title/Abstract]	3053
#9	Search technology report*[Title/Abstract]	14
#10	Search systematic [Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract]	50434
#11	Search meta-analysis[Title/Abstract]	37229
#12	Search meta-analyt*[Title/Abstract]	2930
#13	Search meta[Title/Abstract] AND analysis[Title/Abstract]	40578
#14	Search ((((((#7) OR #8) OR #9) OR #10) OR #11) OR #12) OR #13	84547
#15	Search (#14) AND #4	101
#16	Search ((#15) OR #6) OR #5	171

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC und Trip sowie auf den Internetseiten des NICE und NHSC und mit der freien Internetsuche per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen Reizdarmsyndrom, RDS, irritable bowel syndrome, IBS, constipation, Obstipation in verschiedenen Variationen gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt 191 Quellen.

Literatur:

Chouinard LE. The role of psyllium fibre supplementation in treating irritable bowel syndrome. Canadian Journal of Dietetic Practice and Research 2011; 72 (1): e107-e114.

Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie e.V.(DGPM), Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM). S 3 Leitlinie Umgang mit Patienten mit nicht-spezifischen, funktionellen und somatoformen Körperbeschwerden. Stand: April 2012. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/051-001l_S3_Nicht-spezifische_funktionelle_somatoforme_Koerperbeschwerden_2012-04.pdf, Zugriff am 31.07.2012.

Enck P, Junne F, Klosterhalfen S, Zipfel S, Martens U. Therapy options in irritable bowel syndrome. Eur J Gastroenterol Hepatol 2010; 22 (12): 1402-11.

McKenzie YA, Alder A, Anderson W, Wills A, Goddard L, Gulia P, Jankovich E, Mutch P, Reeves LB, Singer A, Lomer MC. British Dietetic Association evidence-based guidelines for the dietary management of irritable bowel syndrome in adults. J Hum Nutr Diet 2012; 25 (3): 260-74.

National Institute for Health and Clinical Excellence, National Collaborating Centre for Nursing and Supportive Care. Irritable bowel syndrome in adults: diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care. Stand: Februar 2008. London (UK): NICE, 2008. (Clinical Guideline; no 61). <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=byID&o=11927>, Zugriff am 31.07.2012.

Shen YH, Nahas R. Complementary and alternative medicine for treatment of irritable bowel syndrome. *Can Fam Physician* 2009; 55 (2): 143-8.

Shi J, Tong Y, Shen JG, Li HX. Effectiveness and safety of herbal medicines in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *World Journal of Gastroenterology* 2008; 14 (3): 454-62.

Spiller R, Aziz, Q., Creed F, Emmanuel A, Houghton L, Hungin P, Jones R, Kumar D, Rubin G, Trudgill N., Whorwell P. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. *Gut* 2007; 56: 1770-98.

Trinkley KE, Nahata MC. Treatment of irritable bowel syndrome. *J Clin Pharm Ther* 2011; 36 (3): 275-82.