

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

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

Vom 11. November 2014

### Inhalt

1. Rechtsgrundlage .....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	2
3. Verfahrensablauf .....	6

## 1. Rechtsgrundlage

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

Hierzu kann der G-BA die Verordnung von Arzneimitteln einschränken oder ausschließen, wenn die Unzweckmäßigkeit erwiesen oder eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem diagnostischen oder therapeutischen Nutzen verfügbar ist (§ 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 4 SGB V).

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

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

Der G-BA hat dementsprechend in Anlage III Nummer 12 die Verordnungsfähigkeit von Antidiarrhoika eingeschränkt.

Bei der Geschäftsstelle des G-BA ist mit Datum vom 18. Juli 2014 das Schreiben eines pharmazeutischen Unternehmers mit der Bitte um Aufnahme einer weiteren Ausnahmeregelung in Anlage III Nummer 12 bezüglich *Lactobacillus rhamnosus* GG-haltiger Arzneimittel zur Behandlung von Diarrhöen bei Säuglingen und Kleinkindern eingegangen.

Zur Begründung einer weiteren Ausnahmeregelung für *Lactobacillus rhamnosus* GG-haltigen Arzneimitteln zur Behandlung von Diarrhöen bei Säuglingen und Kleinkindern in Anlage III Nr. 12 wurden vom pharmazeutischen Unternehmer eine klinische Studie (sog. DIALAGG-Studie<sup>1</sup>) und eine Metaanalyse (Szajewska et al. 2013<sup>2</sup>) eingereicht.

Diese Metaanalyse von Szajewska et al. (2013) ist ein Update einer früheren Metaanalyse (Szajewska et al. 2007), die den Effekt von *Lactobacillus* GG (LGG) zur Behandlung von akuter Diarrhö bei Kindern untersuchte. Zusätzlich zu den ursprünglich eingeschlossenen acht RCTs (N=988 Kinder mit akuter Gastroenteritis) wurden in der neuen Arbeit von Szajewska et al sieben weitere RCTs eingeschlossen (insgesamt N=2963 Kinder mit akuter Gastroenteritis, in den meisten Studien als Einschlusskriterium berichtet:  $\geq 3$  wässrige Stühle pro Tag). In dieser Meta-analyse sind auch vier Arbeiten eingeschlossen, die der G-BA schon in einem früheren Verfahren bewertet hatte, das nicht zur Aufnahme von LGG in die Ausnahmeregelung führte (Shornikova et al (1997), Guandalini et al (2000), Jasinski et al

---

1 Abstract Abschlussbericht DIALAGG-Studie als pdf-download unter [http://www.infectopharm.com/praeparate/praeparate/fachkreise/infectodiarrstop\\_lgg](http://www.infectopharm.com/praeparate/praeparate/fachkreise/infectodiarrstop_lgg)

2 Szajewska H et al.: "Meta-analysis: *Lactobacillus* GG for treating acute gastroenteritis in children-- updated analysis of randomised controlled trials", *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2013; 38(5): 467-476

(2002), und Canani et al (2007)). Die tägliche Dosis von LGG reichte von  $1,2 \times 10^8$  KBE bis  $2 \times 10^{12}$  KBE, zusätzlich zu einer oralen oder intravenösen Rehydratationstherapie. Zehn der RCTs sind als placebo-kontrolliert beschrieben, was jedoch in Tabelle S1 des Supplements nur bei acht Studien nachvollziehbar ist. In den restlichen fünf RCTs gab es keine weitere Intervention in der Kontrollgruppe, bei zwei Studien wird angegeben, dass keine Intervention in der Kontrollgruppe erfolgte. Als primäre Endpunkte wurden von den Autoren der Metaanalyse das Stuhlvolumen und die Dauer der Diarrhö angegeben.

Diese Metaanalyse ist aufgrund von methodischen Mängeln der eingeschlossenen Primärstudien und aufgrund von methodisch fraglichen Ergebnisrechnungen und -interpretationen (problematisches metaanalytisches Poolen der Studien aufgrund hoher Heterogenität zwischen den Studien ( $I^2 > 90\%$ ), möglicher Hinweis auf Publikationbias aufgrund leicht asymmetrischem Funnelplot und Egger Test  $p=0.06$ ) nicht geeignet, den Nutzen von Lactobacillus rhamnosus GG nachzuweisen.

Die sog. DIALAGG-Studie ist dagegen zum Nutznachweis geeignet, da aufgrund dieser methodisch adäquaten Studie mit geringem Verzerrungspotential für die Behandlung von Diarrhöen bei Säuglingen und Kleinkindern mit Lactobacillus rhamnosus GG-haltigen Arzneimitteln eine statistisch signifikante Verkürzung des primären Zielkriteriums „Dauer der Diarrhö“ um -1,22 Tage gezeigt wurde.

In der sog. DIALAGG-Studie (Studientitel: “Multicentre, prospective, double-blind, two-armed, placebo-controlled phase III study to evaluate the efficacy and safety of the treatment of diarrhoea with Lacto-bacillus rhamnosus GG (InfectoDiarrstop LGG Mono) in infants and toddlers“) wurden 150 Säuglinge und Kleinkinder im Alter von 28 Tagen bis 24 Monaten mit mehr als drei wässrigen und/oder flüssigem Stuhl innerhalb der letzten 24 Stunden nach Randomisierung entweder mit Lactobacillus rhamnosus GG-haltigen Arzneimitteln oder Placebo über eine Dauer von zehn Tagen behandelt und untersucht (N=73 LGG Mono-Arm, N=77 Placebo-Arm).

Behandlungs- und Studiendauer:

	Treatment	Extent of exposure [days]					
		N	Mean	SD	Min	Median	Max
Treatment duration	LGG	73	9.6	2.0	1	10.0	11
	Placebo	77	10.0	0.9	4	10.0	11
Study duration	LGG	73	10.7	1.8	3	11.0	13
	Placebo	77	10.9	1.2	4	11.0	14

Primärer Endpunkt der Studie war die Diarrhödauer, als sekundäre Endpunkte wurden u.a. die Anzahl wässriger und/oder flüssiger Stühle sowie Erbrechen untersucht.

Ergebnisse zur Verkürzung der Dauer der Diarrhö:

Behandlung	N	MW	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen p-Wert (zweiseitiger t-Test)
LGG	73	2,7	2,5	0	1,0	2,0	3,0	12	-1,22 (95% CI: -2,10 – -0,35) p = 0,0066
Placebo	77	3,9	2,9	0	2,0	4,0	6,0	14	

Die obige Ergebnistabelle zeigt die Verkürzung der Diarrhödauer mit LGG gegenüber Placebo in der FAS (Full Analysis Set) -Population von -1,22 Tagen (95 %-Konfidenzintervall: -2,10 bis -0,35 Tage; p-Wert = 0,0066 mit zweiseitigem t-Test).

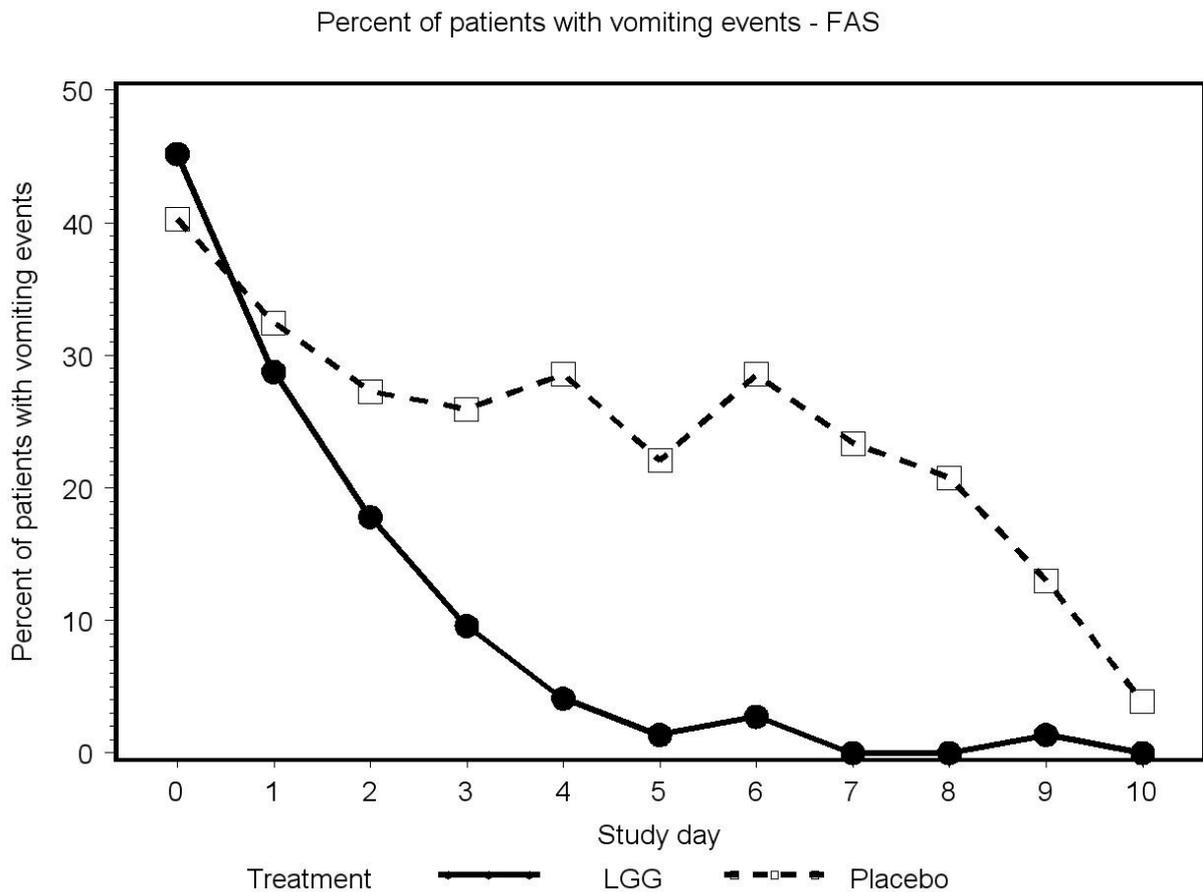
Ergebnisse zur Anzahl wässriger und/oder flüssiger Stühle während der Behandlungsdauer:

Treatment	Study day	N	Mean	SD	Min	Median	Max	Comparison of treatment groups p value (two-sided t test)
LGG	0	73	6.0	1.9	2	6.0	12	0.3796
	1	73	4.0	2.3	0	4.0	12	0.0355
	2	71	3.0	2.2	0	2.0	10	0.0824
	3	69	2.2	2.1	0	2.0	9	0.0013
	4	69	1.8	2.1	0	1.0	10	0.0078
	5	69	1.4	1.7	0	1.0	7	0.0057
	6	68	1.0	1.5	0	0	6	0.0015
	7	68	0.8	1.3	0	0	5	0.0005
	8	68	0.6	1.0	0	0	4	0.0003
	9	66	0.5	0.8	0	0	3	<0.0001
	10	60	0.4	0.8	0	0	3	0.0091
Placebo	0	77	6.3	2.3	2	6.0	12	
	1	77	4.8	2.3	0	5.0	12	
	2	77	3.7	2.2	0	3.0	11	
	3	77	3.4	2.0	0	3.0	9	
	4	76	2.6	1.9	0	3.0	8	
	5	76	2.2	1.7	0	2.0	6	
	6	76	1.8	1.4	0	2.0	5	
	7	76	1.6	1.4	0	1.0	5	
	8	73	1.4	1.3	0	1.0	5	
	9	72	1.2	1.1	0	1.0	5	
	10	60	0.8	0.9	0	1.0	4	

Diese Tabelle zeigt zusammenfassend die Ergebnisse zur Anzahl wässriger und/oder flüssiger Stühle während des Behandlungszeitraums. Der Vergleich der beiden Behandlungsgruppen zeigt, dass die Häufigkeit (mittlere bzw. mediane Anzahl) von

wässrigen und/oder flüssigen Stühlen unter LGG-Behandlung im Behandlungsverlauf stärker zurück geht als in der Placebo-Gruppe. Die statistische Analyse des Gruppenunterschieds mittels zweiseitigem t-Test zeigte entsprechend an jedem einzelnen Behandlungstag von Tag 3 bis Tag 10 eine unter LGG statistisch signifikant geringere Häufigkeit von wässrigen und/oder flüssigen Stühlen als unter Placebo (p-Werte jeweils  $< 0,05$ ).

#### Ergebnisse zur Häufigkeit von Erbrechen:



Während zum Behandlungsstart an Tag 0 die Häufigkeit von Erbrechen in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar, in der LGG-Gruppe sogar noch leicht höher war (LGG: 45,2 %, Placebo: 40,3 %), ging die Häufigkeit von Erbrechen unter LGG-Behandlung im weiteren Behandlungsverlauf deutlich stärker zurück als in der Placebo-Gruppe. Bereits nach 4-5 Tagen konnte die Häufigkeit von Erbrechen unter LGG-Behandlung reduziert werden (noch 1 Patient mit Erbrechen an Tag 5), wohingegen in der Placebo-Gruppe fast über die gesamte Behandlungsdauer ein Anteil von 20-40 % der Patienten an Erbrechen litt. Bezogen auf die Inzidenz unter Placebo an den jeweiligen Tagen wurde die Häufigkeit von Erbrechen durch die LGG-Behandlung demnach an den ersten Behandlungstagen gegenüber Placebo gesenkt (-35 % an Tag 2, -63 % an Tag 3, -86 % an Tag 4). Die statistische Analyse des Gruppenunterschieds mittels Fisher's Exact Test zeigte entsprechend an jedem einzelnen Behandlungstag von Tag 3 bis Tag 9 eine unter LGG signifikant gesenkte Häufigkeit von Erbrechen (p-Werte jeweils  $< 0,05$ , zweiseitig).

Darüber hinaus zeigten sich in Bezug auf unerwünschte Ereignisse keine Unterschiede zwischen der LGG- und der Placebo-Gruppe.

Da für Arzneimittel mit dem Wirkstoff Lactobacillus rhamnosus GG (LGG) eine Verkürzung der Diarrhödauer um mehr als einen Tag gezeigt werden konnte, ist der G-BA zu dem Schluss gekommen, dass diese somit die Voraussetzungen für die Aufnahme einer Ausnahmeregelung in Anlage III Nr. 12 der Arzneimittel-Richtlinie erfüllen.

Anhand der sog. DIALAGG-Studie kann der therapeutische Nutzen von Arzneimitteln mit Lactobacillus rhamnosus GG zur Behandlung von Diarrhöen bei Säuglingen und Kleinkindern als nachgewiesen angesehen werden.

### 3. Verfahrensablauf

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

Die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Anlage III Nummer 12 wurde im Unterausschuss Arzneimittel am 11. November 2014 beraten und konsentiert. Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 11. November 2014 nach 1. Kapitel § 10 Abs. 1 Verfahrensordnung des G-BA die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

#### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG Nutzenbewertung	29. September 2014	Beratung über die Änderung der Anlage III Nr. 12 bzgl. einer Ausnahmeregelung für Lactobacillus rhamnosus GG
Unterausschuss Arzneimittel	11. November 2014	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage zur Änderung der Anlage III Nr. 12 sowie Beschlussfassung zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

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

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

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Uwierstraße 73	53173 Bonn
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Berlin, den 11. November 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken