

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**zum Beschluss des Gemeinsamen
Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie
(AM-RL):
Anlage III – Verordnungseinschränkungen und
-ausschlüsse
Nummer 12 – Antidiarrhoika**

Vom 18. Juni 2015

Inhalt

1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekostenermittlung.....	7
4. Verfahrensablauf.....	7

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 Nummer 12 wurden vom pharmazeutischen Unternehmer eine klinische Studie (sog. DIALAGG-Studie¹) und eine Metaanalyse (Szajewska et al. 2013²) 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: ≥ 3 wässrige Stühle pro Tag). In dieser Metaanalyse 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 (2002), und Canani et al (2007)). Die tägliche Dosis von LGG reichte von $1,2 \times 10^8$ KBE bis

1 Abstract Abschlussbericht DIALAGG-Studie als pdf-download unter

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

2 x 10¹² 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 Publikationsbias 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).

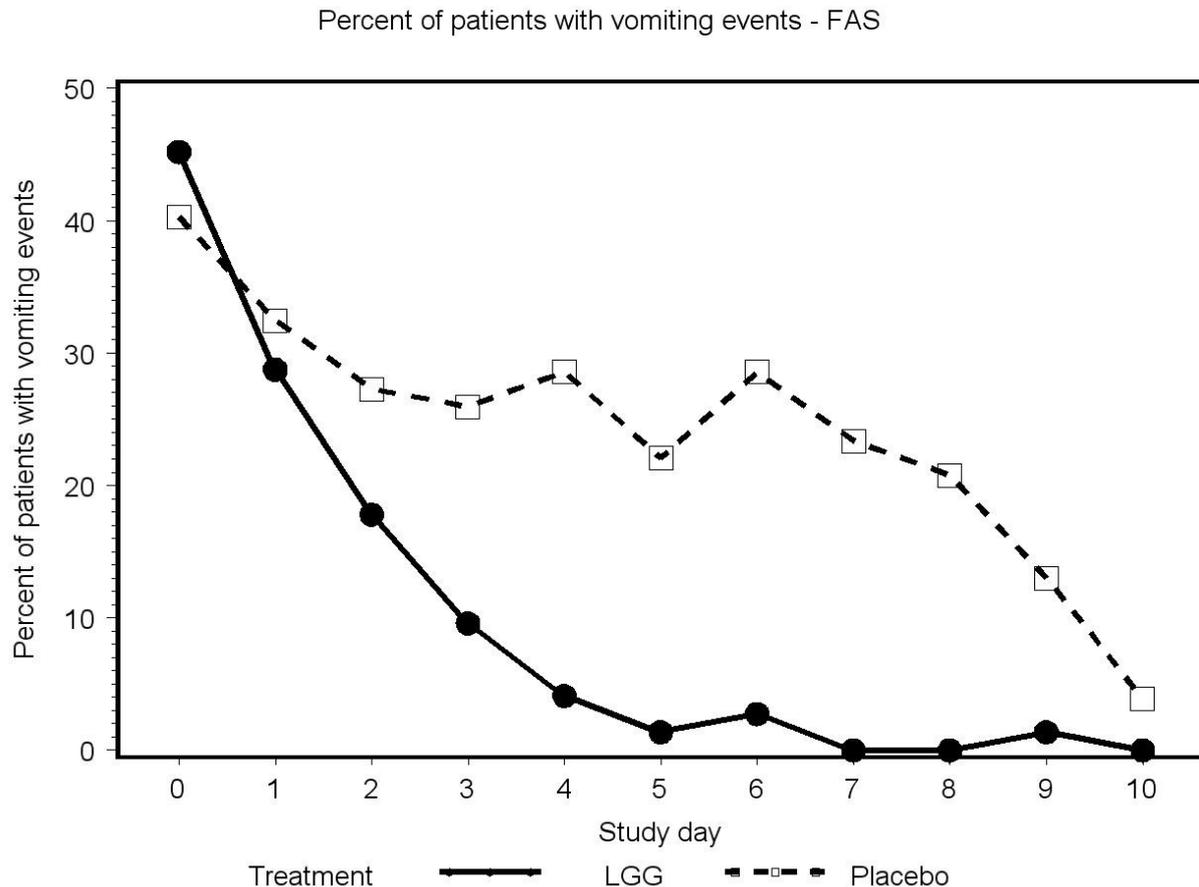
Ergebnisse zur Anzahl wässriger und/oder flüssiger Stühle während der Behandlungsdauer:

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 Ausnahmereglung 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.

Auch die seitens eines Stellungnehmers im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens vorgebrachten rechtlichen und methodischen Einwände führen zu keiner anderen Einschätzung.

Die von dem pharmazeutischen Unternehmer aufgestellte Behauptung, das Landessozialgericht Berlin-Brandenburg habe in der mündlichen Verhandlung vom 10.12.2014 zum Verfahren – L 7 KA 79/12 KL – die in der DIALAGG-Studie gewählten „Minimalanforderungen“ an den festgelegten Endpunkt der Studie kritisiert, weil dieser weit von denjenigen abweiche, die in den Studien zu Lacteol® Kapseln bzw. Lacteol® Pulver gewählt wurden, erweist sich ausweislich der zwischenzeitlich vorliegenden schriftlichen Entscheidungsgründe als unzutreffend.

Auch die darüber hinaus vorgebrachten methodischen Einwände die Eignung der DIALAGG-Studie (Definition des Primärparameters, fehlerhafte Primäranalyse durch Verwendung des T-Testes, Überpowerung der Primäranalyse und Überschätzung der Effekte) nicht in der Weise in Frage stellen, dass diese für den Nutznachweis von *Lactobacillus rhamnosus* GG (InfectoDiarrastop® LGG® Mono) nicht herangezogen werden kann.

Sowohl die Einschlusskriterien der DIALAGG-Studie als auch der Definition des primären Endpunktes entsprechen der Definition des „akuten Durchfalls“ in den Handlungsempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM).

Hinsichtlich der Zulässigkeit einer Anwendung des T-Testes bei der Primäranalyse ist festzustellen, dass auch ein nicht parametrischer Test zu signifikanten Ergebnissen zugunsten von *Lactobacillus rhamnosus* GG führt (zweiseitiger Mann-Whitney U Test: $p = 0,0028$).

Eine höhere Fallzahl führt nicht grundsätzlich zu einer Überschätzung eines Therapieeffekts, d. h. auch nicht zu einer Abweichung von dem wahren Wert (soweit die größere Stichprobe aus der gleichen Grundgesamtheit gezogen wird). Die für den Einwand der Überpowerung angeführten Ergebnisse betreffen zudem nicht den primären Endpunkt, sondern die als sekundären Endpunkt festgelegte Anzahl der wässrigen Stühle. Insofern ist nicht davon auszugehen, dass der Behandlungsunterschied zugunsten von *Lactobacillus rhamnosus* GG in einer Weise überschätzt wird, die eine Berücksichtigung der Studienergebnisse aus methodischer Sicht verbieten würde.

Deshalb ist insbesondere auf der Grundlage der Ergebnisse der DIALAGG-Studie, der Nutzen von *Lactobacillus rhamnosus* GG als hinreichend belegt und die vorgesehene Ausnahmereglung in Anlage III Nr. 12 für *Lactobacillus rhamnosus* GG als gerechtfertigt anzusehen.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. 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 (VerfO) die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

In der Sitzung des Unterausschusses am 8. April 2015 wurde über die eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen beraten.

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens sind zwei Stellungnahmen eingegangen. Die Stellungnehmer wurden mit Schreiben vom 16. April 2015 zu einer mündlichen Anhörung gemäß § 91 Abs. 9 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 12 VerFO eingeladen. Eine mündliche Anhörung wurde jedoch nicht durchgeführt, da die Stellungnahmeberechtigten von ihrem Recht auf Anhörung keinen Gebrauch gemacht haben.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Mai 2015 abschließend über die Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen beraten und die Beschlussvorlage zur Änderung der Anlage III Nummer 12 konsentiert.

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
Unterausschuss Arzneimittel	8. April 2015	Beratung der schriftlichen Stellungnahmen
Unterausschuss Arzneimittel	12. Mai 2015	Termin mündliche Anhörung (entfallen)
Unterausschuss Arzneimittel	12. Mai 2015	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage zur Änderung der AM-RL, Anlage III Nr. 12
Plenum	18. Juni 2015	Beschlussfassung

Berlin, den 18. Juni 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken