



**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

**Anlage III - Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse Nummer 12 -  
Antidiarrhoika**

Vom 18. Juni 2015

**Inhalt**

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>2</b>
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren .....</b>	<b>3</b>
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>4</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	6
1.1	Schriftliches Stellungnahmeverfahren .....	6
2.	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen .....	19
2.1	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	19
3.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	20

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

*wird eingefügt*

## **B. Bewertungsverfahren**

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 Verordnungsweise verbindlich festzulegen.

Er kann 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).

### 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.

Folgende Organisationen wurden 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)	U Bieberstraße 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

Darüberhinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht (BAnz AT 05.12.2014 B2).



## **Bundesministerium für Gesundheit**

### **Bekanntmachung des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)**

**Vom 11. November 2014**

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat am 11. November 2014 beschlossen, folgendes Stimmverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

- Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage III: Änderung der Nummer 12 Antidiarrhoika

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

Der entsprechende Entwurf zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie wird zu diesem Zweck folgenden Organisationen und Verbänden mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 3. Dezember 2014 zugeleitet:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z), Bundesvereinigung deutscher Apothekerverbände (ABDA), Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI), Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA), Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH), Pro Generika e.V., Bundesverband der Arzneimittelimporteure e.V. (BAI), Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V., Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V., Gesellschaft für Phytotherapie e.V.

Stellungnahmen zu diesem Entwurf einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis sind in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien bis zum

7. Januar 2015

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Abteilung Arzneimittel  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

E-Mail: [nutzenbewertung@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung@g-ba.de)

Betroffene pharmazeutische Unternehmen, die nicht Mitglieder der oben genannten Verbände sind, erhalten den Entwurf sowie die Tragenden Gründe bei der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Der Beschluss und die Tragenden Gründe können auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) eingesehen werden.

Berlin, den 11. November 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Hecken

# 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

## 1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
Arzneimittel

Besuchsadresse:  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:  
Abteilung Arzneimittel

Telefon:  
030 275838210

Telefax:  
030 275838205

E-Mail:  
arzneimittel@g-ba.de

Internet:  
www.g-ba.de

Unser Zeichen:  
PN/uh

Datum:  
3. Dezember 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10506 Berlin

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

### **Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage III Arzneimittel-Richtlinie: Nummer 12 – Antidiarrhoika**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 11. November 2014 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage III einzuleiten. Anlage III der AM-RL soll in:

- **Nummer 12 – Antidiarrhoika**

geändert werden.

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

**7. Januar 2015**

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

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

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:  
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·  
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln

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

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

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

## Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigefügte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben.  
Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

<i>Muster</i>	Nr.	Feldbezeichnung	Text
	1	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
		TI:	(Titel)
		SO:	(Quelle, d.h. Zeitschrift oder Internetadresse oder Ort: Verlag, Jahr)

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

Die korrekte Eingabe für unterschiedliche Literaturtypen finden Sie im folgenden Beispiel:

### Literaturliste [*Institution/Firma*]

Beispiel	Nr.	Feldbezeichnung	Text
<i>Zeitschriften- artikel</i>	1	AU:	Bruno MJ
		TI:	Endoscopic ultrasonography
		SO:	Endoscopy; 35 (11); 920-932 /2003/
<i>Zeitschriften- artikel</i>	2	AU:	National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation
		TI:	Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure
		SO:	Am J Kidney Dis; 35 (6 Suppl 2); S1-140 /2000/
<i>Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Internet- dokument</i>	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	<a href="http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html">http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html</a>
<i>HTA-Doku- ment</i>	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC. 2000



**Stellungnahmeverfahren zum Thema „Anlage III  
Nummer 12 – Antidiarrhoika“**

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

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

# Beschluss



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

Vom 11. November 2014

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 11. November 2014 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ V), beschlossen:

- I. Die Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie wird in Nummer 12 „Antidiarrhoika,“ wie folgt geändert :
  1. Nach Buchstabe b) wird folgender Buchstabe c) eingefügt:

„c) ausgenommen *Lactobacillus rhamnosus* GG (mind.  $5 \times 10^9$  koloniebildenden Einheiten/Dosiseinheit) bei Säuglingen und Kleinkindern zusätzlich zu Rehydratationsmaßnahmen“
  2. Die bisherigen Buchstaben c) und d) werden die Buchstaben d) und e).
- II. Die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie tritt am Tag nach ihrer Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 11. November 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken

# 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:

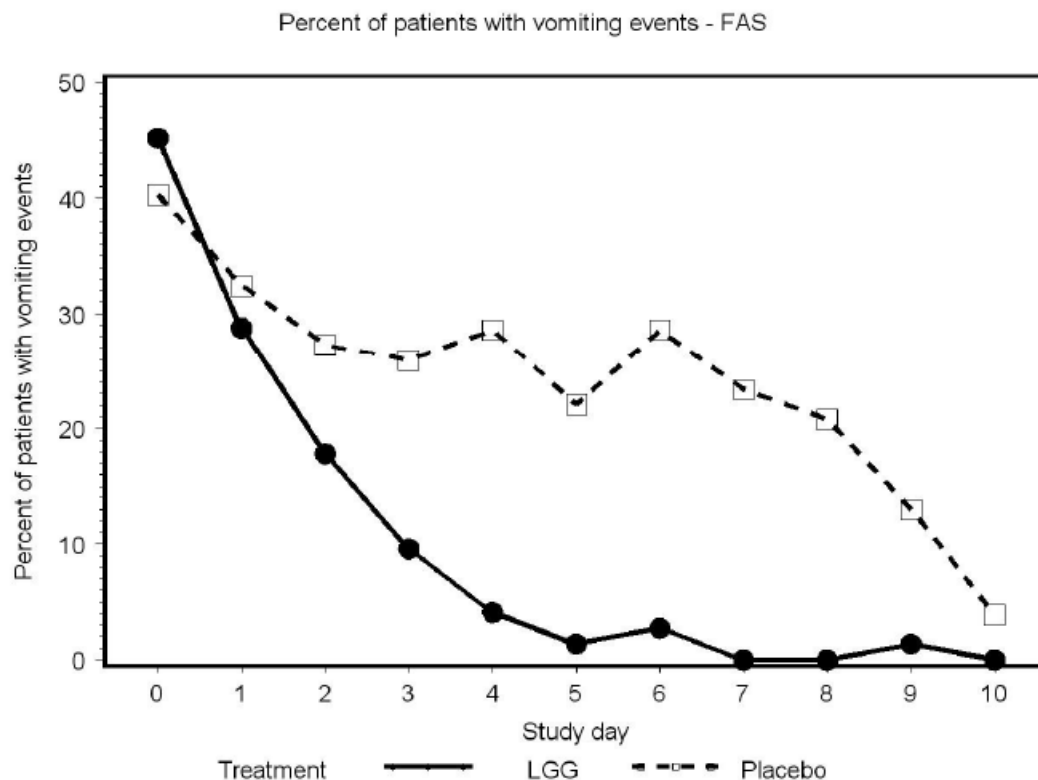
Treatment	Study day	N	Mean	SD	Min	Median	Max	Comparison of treatment groups p value (two-sided t test)
LGG	0	73	6.0	1.9	2	6.0	12	0.3796
	1	73	4.0	2.3	0	4.0	12	0.0355
	2	71	3.0	2.2	0	2.0	10	0.0824
	3	69	2.2	2.1	0	2.0	9	0.0013
	4	69	1.8	2.1	0	1.0	10	0.0078
	5	69	1.4	1.7	0	1.0	7	0.0057
	6	68	1.0	1.5	0	0	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 <i>Lactobacillus rhamnosus</i> 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 Ärztesellschaften 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)	Ubiestraße 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

## 2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

### 2.1 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Aptalis Pharma SAS	07.01.2015
InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH	08.01.2015

Die aufgrund der Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur mündlichen Stellungnahme berechtigten pharmazeutischen Unternehmer haben von ihrem Recht zur mündlichen Anhörung keinen Gebrauch gemacht.

### **3. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens**

#### **Stellungnahme der Firma Aptalis**

##### **Einwand zur Betroffenheit:**

Die Arzneimittel Lacteol® Kapseln und Lacteol® Pulver enthalten den Wirkstoff „gefriergetrocknete Milchsäurebakterien, inaktiviert in ihrem Kulturmedium, entspricht  $10 \times 10^9$  Lactobacillus: Lactobacillus fermentum und Lactobacillus delbrueckii“. Die im Änderungsbeschluss zur Aufnahme in den Ausnahmenkatalog in Nr. 12 der Anlage III zur AM-RL vorgesehenen Arzneimittel mit dem Wirkstoff „Lactobacillus rhamnosus GG“ stehen in unmittelbarem Konkurrenzverhältnis zu diesen Arzneimitteln. Die Firma Aptalis sei vor diesem Hintergrund von der geplanten Änderung also unmittelbar betroffen.

In der Stellungnahme wird ausgeführt, dass das Landessozialgericht Berlin-Brandenburg in der mündlichen Verhandlung vom 10.12.2014 zum Verfahren – L 7 KA 79/12 KL – für das vorliegende Beschlussverfahren ausdrücklich ein stark erhöhtes Begründungserfordernis für den G-BA hervorgehoben habe, um eine Benachteiligung der Arzneimittel Lacteol® Kapseln und Lacteol® Pulver zu vermeiden. Insbesondere habe das LSG die in der DIALAGG-Studie gewählten „Minimalanforderungen“ an den festgelegten Endpunkt der Studie, der weit von denjenigen abweiche, die in den Studien zu Lacteol® Kapseln bzw. Lacteol® Pulver gewählt wurden, kritisiert. Das Bestehen eines entsprechenden Unterlassungsanspruchs der Firma Aptalis auf der Grundlage eines Verstoßes gegen den Gleichbehandlungsgrundsatz des Art. 3 GG habe das Gericht ausdrücklich für möglich gehalten.

##### **Bewertung:**

Soweit die Stellungnehmerin ihre Stellungnahme über die Äußerung einer rein fachlichen Kritik an der Bewertung der DIALAGG-Studie hinaus als mögliche Geltendmachung eines Unterlassungsanspruchs bezogen auf die Aufnahme von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff „Lactobacillus rhamnosus GG“ in den Ausnahmenkatalog in Nr. 12 der Anlage III der AM-RL verstanden wissen will, steht ihr weder ein aus Art. 12 Abs. 1 GG noch aus einfachgesetzlichem Recht ableitbares subjektives öffentliches Recht zur Seite, aufgrund dessen sie vom G-BA eine Unterlassung der von ihm intendierten Normsetzung einfordern könnte. Insofern ist zunächst zu berücksichtigen, dass die Erweiterung des Ausnahmekatalogs in Nr. 12 der Anlage III der AM-RL um Arzneimittel mit dem Wirkstoff „Lactobacillus rhamnosus GG“ in ihrer Zweckrichtung auf eine Ausgestaltung des Leistungsumfangs der GKV ausgerichtet ist. Wie das BSG in seiner Entscheidung vom 14. Mai 2014, Az. B 6 KA 28/13 R unter Berufung auf die Rechtsprechung des Bundesverfassungsgerichts ausgeführt hat, haben insbesondere Hersteller von Arzneimitteln keine aus Art. 12 Abs. 1 GG abzuleitende Rechtsposition inne, kraft deren sie zur (gerichtlichen) Prüfung stellen können, ob die Ausgestaltung des Leistungsumfangs der GKV rechtmäßig ist. Somit können Anbieter von Behandlungsleistungen über die Berufung auf ihr Grundrecht aus Art. 12 Abs. 1 GG keine Ausweitung des Leistungskatalogs der GKV erzwingen, ebenso wenig wie Arzneimittelhersteller erreichen können, dass ein von ihnen angebotenes Arzneimittel für verordnungsfähig erklärt wird. Ob die Leistung überhaupt - also unabhängig davon, wer sie anbieten darf - zur Leistungspflicht der GKV gehört, können nur an der Versorgung der Versicherten beteiligte Leistungserbringer - namentlich Ärzte -, Krankenkassen bzw. ihre Verbände und - im Rechtsstreit mit ihrer Krankenkasse - Versicherte zur gerichtlichen Überprüfung stellen (BSG, Urteil vom 14. Mai 2014, Az. B 6 KA 28/13 R, zitiert nach juris, Rn. 53). Diese Grundsätze gelten erst recht, wenn, wie im vorliegenden Fall, ein pharmazeutisches Unternehmen einen Unterlassungsanspruch gegen eine beabsichtigte normsetzende Entscheidung des G-BA geltend macht, die zum Gegenstand hat, den Leistungsumfang der GKV zur Gewähr für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten der GKV mit Arzneimitteln im Sinne

des § 92 Abs. 1 SGB V dadurch zu erweitern, dass Arzneimittel eines Konkurrenten für verordnungsfähig erklärt werden. Die Stellungnehmerin kann einen etwaigen Unterlassungsanspruch auch nicht auf den aus Art 12 Abs. 1 i. V. m. Art 3 Abs. 1 GG ableitbaren Grundsatz auf Wahrung der Wettbewerbsgleichheit stützen. Da die auf die DIALAGG-Studie gestützte intendierte Aufnahme von Arzneimitteln mit dem Wirkstoff „Lactobacillus rhamnosus GG“ in den Ausnahmenkatalog in Nr. 12 der Anlage III der AM-RL medizinisch-wissenschaftlich einwandfrei ist, ist der Tatbestand einer willkürlichen Ungleichbehandlung zu Lasten der Stellungnehmerin nicht erfüllt.

Schließlich verfängt auch nicht der Verweis auf die dem 7. Senat des LSG Berlin-Brandenburg zugeschriebenen mündlichen Äußerungen zur DIALAGG-Studie in dem Verfahren L 7 KA 79/12 KL Ausweislich der nunmehr vorliegenden schriftlichen Entscheidungsgründe hat der 7. Senat den in dem vorbezeichneten Gerichtsverfahren vorgetragenen Einwänden der Stellungnehmerin zur DIALAGG-Studie keine Bedeutung beigemessen:

„Soweit der Beklagte durch Beschluss vom 11. November 2014 ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung von Nr. 12 der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie eingeleitet hat, weil die Einfügung einer weiteren Rückausnahme für Lactobacillus rhamnosus GG beabsichtigt ist, hat dies für den vorliegenden Rechtsstreit keine Bedeutung. Der Beklagte geht insoweit davon aus, auf der Grundlage einer neueren klinische Studie (DIALAGG-Studie) habe der pharmazeutische Hersteller eine statistisch signifikante Verkürzung der Dauer der Diarrhoe um 1,22 Tage belegt. Hiermit ist Nr. 12 der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie aber noch nicht geändert; was sich im Ergebnis des Stellungnahmeverfahrens ergibt, ist offen. Festzustellen bleibt allerdings zweierlei: Zum einen orientiert der Beklagte sich nach wie vor im Ansatz fehlerfrei an Studien, die als Zielparameter die Verkürzung der Dauer der Diarrhoe aufweisen. Zum anderen ergeben sich aus der von der Klägerin vorgelegten „wissenschaftlichen Bewertung“ des Prof. Dr. Hermann Feldmeier vom 1. Dezember 2014 nicht ansatzweise Anhaltspunkte, die die Sichtweise des Beklagten als beurteilungsfehlerhaft erscheinen ließen. Jener vergleicht die DIALAGG-Studie mit der von Simakachorn (2000) und kommt zu der Schlussfolgerung, dass die „Lacteol®-Studie“ eindeutig geeignet sei, einen Nutznachweis für Lacteol® zu begründen. Der Gutachter lässt dabei aber außer Acht, dass die von Simakachorn (2000) belegte kürzere Diarrhoedauer von 13,6 Stunden vom Beklagten als irrelevant eingestuft werden durfte und dass jene Studie die Problematik der unzulässigen nachträglichen Subgruppenanalyse aufweist.“ (LSG Berlin-Brandenburg, Urteil vom 10. Dezember 2014, Az.: L 7 KA 79/12 KL, zit. nach juris, Rn.111)

Vor diesem Hintergrund erweist sich die von der Stellungnehmerin aufgestellte Behauptung, das LSG habe 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, als unzutreffend. Zusammengenommen sind die rechtlichen Einwände unbegründet.

### **Methodische Einwände zur Bewertung der DIALAGG Studie**

Nach Auffassung von Aptalis lägen der DIALAGG-Studie (Keller et al. 2014) methodisch fragliche Ergebnisrechnungen (Definition des Primärparameters, fehlerhafte Primäranalyse, Überpowerung der Primäranalyse und Überschätzung der Effekte) vor, die die Eignung der Studie für den Nutznachweis von Lactobacillus rhamnosus GG (InfectoDiarrstop® LGG® Mono) kardinal in Frage stellen würden.

Vor diesem Hintergrund sei der Nutzenbeleg von *Lactobacillus rhamnosus* GG im Anwendungsgebiet der akuten Diarrhö in der DIALAGG-Studie nicht erbracht worden.

### **1. Einwand zur Definition des Primärparameters**

In die DIALAGG seien Kinder im Alter von 1 – 24 Monaten mit akuter Diarrhö, die mehr als 3 wässrige und/oder flüssige Stühle in den letzten 24 Stunden vor Einschluss hatten, eingeschlossen worden.

Die Dauer der Diarrhö sei als primärer Endpunkt definiert worden. Das Ende des Durchfalls sei jedoch schon dann akzeptiert worden, wenn die Kinder noch 3 wässrige und/oder flüssige Stühle pro Tag innerhalb der letzten 2 Tage beklagten. Diese Definition sei medizinisch nicht mit „Diarrhö frei“ zu vereinbaren und verletze klar die G-BA-Anforderung einer mindestens 24-stündigen Diarrhö freie Phase.

Methodisch führe dieses „weiche“ Kriterium zudem zu einer unzulässigen Überschätzung der Wirksamkeit von *Lactobacillus rhamnosus* GG mit zu hohem Verzerrungspotential.

### **Bewertung:**

Es ist richtig, dass in der DIALAGG-Studie die Dauer der Diarrhö als primärer Endpunkt wie folgt definiert wird: „The primary efficacy endpoint of the study was the duration of diarrhoea, i.e. the time until therapeutic success (end of diarrhoea), defined as  $\leq 3$  watery and/or loose stools per day during the past 2 days without recurrence of the diarrhoea until the end of the treatment. The first day without diarrhoea was classed as the end day of diarrhoea.“

Dass diese Definition medizinisch nicht mit „Diarrhö frei“ zu vereinbaren sei und die G-BA-Anforderung einer mindestens 24-stündigen Diarrhö freie Phase verletze, ist nicht nachvollziehbar.

In den Handlungsempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) wird ein akuter Durchfall beschrieben als „ein Ungleichgewicht zwischen Sekretion und Resorption im Darm“, welches durch unterschiedliche Ursachen hervorgerufen werden kann und dessen Symptomatik nicht länger als 14 Tage dauert. Als Kriterien für das Vorliegen eines akuten Durchfalls werden „ $\geq 3$  ungeformte Stühle/24 Std. oder Wassergehalt  $\geq 75\%$  oder Stuhlgewicht  $\geq 250\text{g}$ “ definiert (vgl. DEGAM S1-Handlungsempfehlung: Akuter Durchfall Epidemiologie, diagnostische und therapeutische Empfehlungen, Stand 2013, [www.degam-leitlinien.de](http://www.degam-leitlinien.de)). Diesen Kriterien entsprechen sowohl die Einschlusskriterien der DIALAGG-Studie als auch der Definition des primären Endpunktes, in dem das Ende des Durchfalls beschrieben wird als  $\leq 3$  wässrige und/oder flüssige Stühle pro Tag innerhalb der letzten 2 Tage, ohne dass eine Diarrhoe wieder auftritt. Da hierbei das erneute Auftreten der Diarrhoe ausgeschlossen wird und auch die in den Tragenden Gründen abgebildete Ergebnistabelle zeigt, dass die Häufigkeit (mittlere bzw. mediane Anzahl) von wässrigen und/oder flüssigen Stühlen unter LGG-Behandlung im Behandlungsverlauf kontinuierlich zurück geht, ist nicht von einer unzulässigen Überschätzung der Wirksamkeit von *Lactobacillus rhamnosus* GG auszugehen.

Seitens des G-BA wurden im Verfahren zur Aufnahme einer Ausnahmeregelung für E. colihaltige Arzneimittel vergleichbare Studien, in denen eine Verkürzung der Diarrhöe-Dauer von durchschnittlich einem Tag erreicht werden konnte, berücksichtigt. So war in der Studie von Henker et al 2007 primäres Zielkriterium die Zeit bis zum Therapieansprechen (definiert als Zeit bis zur Reduzierung der Anzahl wässriger oder dünnflüssiger Stuhlgänge auf  $\leq 3$  in 24 Stunden über 2 konsekutive Tage). Primäres Zielkriterium in der Studie von Henker 2008a war die „Responserate“ (definiert als Anteil der Patienten mit einer Reduzierung der

Anzahl wässriger oder dünnflüssiger Stuhlgänge auf  $\leq 3$  in 24 Stunden über mindestens 4 konsekutive Tage) nach 7 und 14 Tagen.

Vor diesem Hintergrund ist auch die Aussage, der G-BA fordere „eine mindestens 24-stündigen Diarrhö freie Phase“ nicht nachvollziehbar.

## **2. Einwand bzgl. einer fehlerhaften Primäranalyse**

Es wird ausgeführt, dass die Verkürzung der Dauer der Diarrhö im Ergebnisbericht des G-BA mit  $2,7 \pm 2,5$  Tagen (arithmetischer Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) für *Lactobacillus rhamnosus* GG und mit  $3,9 \pm 2,9$  Tagen (arithmetischer Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) für Placebo nach zehntätiger Therapie angegeben sei.

Die korrespondierenden Medianwerte für diesen Primärparameter würden für *Lactobacillus rhamnosus* GG 2,0 Tage und für Placebo 4,0 Tage lauten.

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen betrüge im Mittel -1,22 Tage, für den ein zweiseitiger T-Test statistische Signifikanz ( $p = 0,0066$ ) sichern sollte.

Voraussetzung für die Zulässigkeit der Anwendung des T-Testes sei aber eine (angenäherte) Normalverteilung der Stichproben, die zuvor ordnungsgemäß hätte geprüft werden müssen. Für  $0,9 < (\text{Median/Mittelwert}) < 1,1$  würde eine Stichprobenverteilung als angenähert normalverteilt aufgefasst. Der Quotient (Median/Mittelwert) für *Lactobacillus rhamnosus* GG liege bei  $2,0/2,7 = 0,74$ . Damit erfülle der Primärparameter in der Gruppe von *Lactobacillus rhamnosus* GG nicht die Voraussetzung für die Zulässigkeit der Anwendung des T-Testes. Die Schlussfolgerung aus dem Primärparameter basiere damit auf einer unzulässigen Testanwendung zur Signifikanzprüfung.

### **Bewertung:**

Zur Abschätzung, ob Daten normalverteilt sind, gibt es kein Standardverfahren. Das angeführte Verhältnis von Median zu Mittelwert ist eine explorative Möglichkeit zur Abschätzung. Es existieren auch Tests, wie der Kolmogoroff-Smirnov-Anpassungs-Test oder der Shapiro-Wilk-Test, die jedoch den Nachteil einer geringen Power aufweisen.

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

## **3. Einwand bzgl. Überpowerung der Primäranalyse und Überschätzung der Effekte**

Die Testergebnisse zeigten hohe p-Werte auch bei minimalen Unterschieden, z. B. Anzahl wässriger Stühle am Tag 10 mit  $0,4 \pm 0,8$  Tage (*Lactobacillus rhamnosus* GG) versus  $0,8 \pm 0,9$  Tage (Placebo) ( $p = 0,0091$ ).

Die Fallzahlschätzung ginge von 132 erforderlichen Patienten aus, tatsächlich würden im Full Analysis Set 150 Kinder (primär) analysiert, also etwa 14 % mehr als bei Studienplanung statistisch abgesichert waren. Damit sei die Primäranalyse mit unnötig hoher Fallzahl erfolgt und die ermittelten Ergebnisse der Behandlungsunterschiede würden zu stark von den wahren Werten abweichen (Überpowerung). Der behauptete Behandlungsunterschied zugunsten von *Lactobacillus rhamnosus* GG würde somit deutlich überschätzt.

### **Bewertung:**

Die im Studienbericht dargelegte Fallzahlberechnung erscheint plausibel. So wurde eine Fallzahl von N = 132 Kinder bei einer (üblichen) Power von 90 % berechnet. Dass in die Studie mehr Kinder (N = 150) aufgenommen wurden, ist durch mögliche Studienausscheider begründet („The calculation resulted in 2 x 66 patients to be randomised. To account for screening failures 2 x 9 patients were to be included in addition. Therefore, in each treatment group 75 patients were to be included.“) und ein stellt ein methodisch durchaus adäquates und auch gängiges Vorgehen dar.

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.

Insgesamt ist festzustellen, dass die von der Firma Aptalis vorgebrachten methodischen Einwände die Eignung der DIALAGG-Studie nicht in der Weise in Frage stellen, dass diese für den Nutznachweis von Lactobacillus rhamnosus GG (InfectoDiarrstop® LGG® Mono) nicht herangezogen werden kann. 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.

### **Stellungnahme der Firma InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH**

Die Firma InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH begrüßt die vorgesehene Ergänzung der Anlage III Nummer 12.