

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

Vom 22. November 2019

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Bürokratiekosten	3
4.	Verfahrensablauf	3
5.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	6
5.1	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	8
6.	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen	18

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 Verordnungsweise 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. Durchfallerkrankungen sind in der Regel wenige Tage dauernde selbstlimitierende Erkrankungen, die durch ursächliche Behandlung oder durch diätetische Maßnahmen symptomatisch behandelt werden können. Sofern eine Dehydratation besteht, sind Elektrolytpräparate zur Rehydratation Mittel der ersten Wahl. Ausnahmeregelungen für weitere Arzneimittel zur Behandlung der Diarrhoe zusätzlich zu Elektrolytpräparate sieht der G-BA als gerechtfertigt an, wenn für diese hinsichtlich der Diarrhoedauer eine klinisch relevante Verkürzung von mindestens etwa einem Tag durch klinische Studien belegt ist.

Bei der Geschäftsstelle des G-BA ist mit Datum vom 12. Februar 2018 das Schreiben eines pharmazeutischen Unternehmers mit der Bitte um Erweiterung der bestehenden Ausnahmeregelung in Anlage III Nummer 12 für Saccharomyces boulardii-haltige Arzneimittel für die Behandlung von Diarrhöen bei Säuglingen ab 6 Monaten eingegangen. Hintergrund ist die Erweiterung der Zulassung für Säuglinge und Kleinkinder im Alter von 6 Monaten bis 2 Jahren.

Vor dem Hintergrund der Zulassungserweiterung und unter Berücksichtigung der hierzu vorgelegten Studien ist der Unterausschuss Arzneimittel zu der Entscheidung gelangt, die bestehende Ausnahmeregelung auf Säuglinge ab dem 7. Lebensmonat zu erweitern. Insbesondere aus den Ergebnissen der Studie von Kurugöl [1] lässt sich ableiten, dass die Diarrhoedauer auch für die Kinder im Alter von 6 Monaten bis 2 Jahren im Bereich von einem Tag verkürzt wird. Im Zuge der Änderung der Ausnahmeregelung für Saccharomyces boulardii-haltige Arzneimittel wird diese außerdem redaktionell an die weiteren Ausnahmeregelungen in Anlage III Nummer 12 angepasst und das Wort „nur“ gestrichen.

Ebenfalls ist bei der Geschäftsstelle des G-BA mit Datum vom 24. Mai 2018 das Schreiben eines pharmazeutischen Unternehmers mit der Bitte um Aufnahme einer weiteren Ausnahmeregelung in Anlage III Nummer 12 bezüglich Racecadotril-haltiger Arzneimittel zur Behandlung von Diarrhöen bei Säuglingen und Kleinkindern eingegangen.

1 Kurugöl et al. Effects of Saccharomyces boulardii in children with acute diarrhea. Acta Paediatr 2005; 94: 44-47

Zur weitergehenden Begründung wurden mit Schreiben vom 6. Dezember 2018 vom pharmazeutischen Unternehmer unter anderem die Studienberichte zweier klinischer Studien (Cezard [2] und Salazar-Lindo [3]) nachgereicht, die dem G-BA bisher nicht vorgelegen hatten.

Für die Studie Cezard bestehen auch unter Berücksichtigung des Studienberichtes weiterhin methodische Mängel, aufgrund derer der G-BA die Aussagekraft der Ergebnisse in Frage stellt (unvollständige Umsetzung des ITT-Prinzip, keine ausreichenden Angaben zur Verblindung).

Demgegenüber kann durch die Studie Salazar-Lindo der vom G-BA als patientenrelevant erachtete Endpunkt „Verkürzung der Diarrhoedauer“ in einem ausreichenden Maß als belegt angesehen werden. In der Studienpublikation sind die Daten zur „Verkürzung der Diarrhoedauer“ nur deskriptiv aus einem Kaplan-Meier-Plot ablesbar, eine mittlere durchschnittliche „Verkürzung der Diarrhoedauer“ und die Ergebnisse statistischer Tests zum Vergleich der Studienarme sind nicht angegeben. Aus dem nun ergänzend dazu vorliegenden Studienbericht geht hervor, dass die mediane Verkürzung der Diarrhoedauer gegenüber Placebo bei 24 Stunden für Rotavirus-negative Patientinnen und Patienten und bei 44 Stunden für Rotavirus-positive Patientinnen und Patienten liegt. Der Unterschied ist jeweils signifikant. Es wurde ein Interaktionstest durchgeführt und hinsichtlich der Recovery-Rate (Ende der Diarrhoe) der Rotavirus-Status als Einflussfaktor identifiziert (Logrank-Statistic 5,4 bei 1 Freiheitsgrad, $p < 0,05$). Aus diesen Ergebnissen ergibt sich, dass die mediane Verkürzung der Diarrhoedauer für die Gesamtpopulation oberhalb der vom G-BA als klinisch relevant erachteten Schwelle von etwa einem Tag liegt.

Methodische Mängel, aufgrund derer der G-BA die Aussagekraft der Ergebnisse der Studie bislang in Frage gestellt hatte, konnten durch die Angaben im Studienbericht insoweit ausgeräumt werden. So finden sich im Studienbericht Angaben zum Randomisierungsverfahren und zur Verblindung sowie eindeutige Angaben zu Patientenzahlen und eine Darstellung des Patientenflusses. Zwar wurden in die Studie ausschließlich Jungen eingeschlossen, um eine Kontamination der in der Studie ebenfalls untersuchten Stuhlmenge mit Urin zu minimieren, jedoch wird eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Mädchen als gegeben angesehen.

Da in die Studie Jungen im Alter von 3 bis 35 Monaten eingeschlossen wurden und Racecadotril für Säuglinge (älter als 3 Monate) und Kinder zugelassen ist [4], wird die Ausnahmeregelung für Racecadotril auf Säuglinge ab dem 4. Lebensmonat und Kleinkinder beschränkt.

Auf der Grundlage der Ergebnisse der Studie Salazar-Lindo ist der Nutzen von Racecadotril als hinreichend belegt und die vorgesehene Ausnahmeregelung in Anlage III Nr. 12 für Racecadotril als gerechtfertigt anzusehen.

3. Bürokratiekosten

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

Mit der Vorbereitung seiner Beschlüsse hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der

2 Cezard et al. Efficacy and tolerability of racecadotril in acute diarrhea in children. *Gastroenterology* 2001; 120: 799-805

3 Salazar-Lindo. Racecadotril in the treatment of acute watery diarrhea in children. *N Eng J Med* 2000; 343 (7): 463-467

4 Fachinformation Tiorfan 30 mg. Stand April 2017.

Leistungserbringer benannten Mitgliedern, den vom GKV-Spitzenverband benannten Mitgliedern sowie den Vertretern/Vertreterinnen der Patientenorganisationen zusammensetzt. Diese Arbeitsgruppe hat in ihren Sitzungen am 12. März 2018, 14. Mai 2018, 18. Juni 2018, 17. September 2018, 15. Oktober 2018, 12. November 2018, 14. Januar 2019, 18. Februar 2019 und 13. Mai 2019 über die Aktualisierung der Anlage III beraten.

Der Beschlussentwurf zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde in der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel am 9. Juli 2019 konsentiert. Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 9. Juli 2019 nach 1. Kapitel § 10 Abs. 1 VerfO die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ist eine Stellungnahme eingegangen. Es handelt sich um eine zustimmende Stellungnahme, aus der sich kein Änderungsbedarf ergibt.

Demzufolge war eine mündliche Anhörung nach § 91 Absatz 9 Satz 1 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 12 Absatz 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses nicht durchzuführen.

Insofern stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Beschlussvorlage in der Sitzung am 8. Oktober 2019 ohne weitere Änderungen konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 22. November 2019 beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG Nutzenbewertung	12. März 2018 14. Mai 2018 18. Juni 2018 17. September 2018 15. Oktober 2018 12. November 2018 14. Januar 2019 18. Februar 2019 13. Mai 2019 17. Juni 2019	Beratung über die Änderung in Anlage III Nr. 12 bzgl. einer Ausnahmeregelung für Racecadotril und Änderung der bestehende Ausnahmeregelung zu Saccharomyces boulardii sowie Erstellung einer Beschlussvorlage zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	9. Juli 2019	Konsentierung der Beschlussvorlage und Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AM-RL
Unterausschuss Arzneimittel	8. Oktober 2019	Information darüber, dass eine zustimmende Stellungnahme eingegangen ist Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage zur Änderung der AM-RL
Plenum	22. November 2019	Beschlussfassung

Berlin, den 22. November 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. 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 Ärztegesellschaften 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
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Am Weidendamm 1a	10117 Berlin
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Unter den Linden 19-23	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

Darüber hinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht (BAnz AT 01.08.2019 B4).



Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 9. Juli 2019

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat am 9. Juli 2019 beschlossen, folgende Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

Anlage II (Lifestyle Arzneimittel) – Ergänzung und Aktualisierung

Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) – Nummer 12 (Antidiarrhoika)

Anlage VII (Austauschbarkeit von Arzneimitteln) – Teil A (Calcium folinat, Rosuvastatin + Ezetimib)

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 Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene zu den beabsichtigten Änderungen der Arzneimittel-Richtlinie Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Die entsprechenden Entwürfe zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie werden zu diesem Zweck folgenden Organisationen und Verbänden mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 30. Juli 2019 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 Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH), Pro Generika e.V., Bundesverband der Arzneimittelimporteure e.V. (BAI), Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e.V. (BIO Deutschland e.V.), Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V., Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V., Gesellschaft für Phytotherapie e.V.

Stellungnahmen zu diesen Entwürfen 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

29. August 2019

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin

1. E-Mail zur Anlage II: lifestyle@g-ba.de
2. E-Mail zur Anlage III: nb-am@g-ba.de
3. E-Mail zur Anlage VII: aut-idem@g-ba.de

Betroffene pharmazeutische Unternehmen, die nicht Mitglieder der oben genannten Verbände sind, erhalten die Entwürfe sowie die Tragenden Gründe bei der Geschäftsstelle des G-BA.

Die Beschlüsse und die Tragenden Gründe können auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de eingesehen werden.

Berlin, den 9. Juli 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

5.1 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Gutenbergstr. 13
10587 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
Moh/Fun

Datum:
30. Juli 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

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

Per E-Mail

Stellungnahmeverfahren zu der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) – Nr. 12 (Antidiarrhoika)

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 9. Juli 2019 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung einzuleiten. Anlage III der AM-RL soll wie folgt geändert werden:

- **Nr. 12 (Antidiarrhoika)**

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

29. August 2019

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 Tragen den 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.



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
Gutenbergstraße 13
10587 Berlin
nb-am@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.

Muster	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
Zeitschriften- artikel	1	AU:	Bruno MJ
		TI:	Endoscopic ultrasonography
		SO:	Endoscopy; 35 (11); 920-932 /2003/
Zeitschriften- artikel	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/
Buch	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
Internet- dokument	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html
HTA-Doku- ment	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

Tabellen - Vorlage „Literaturverzeichnis“

Stellungnahmeverfahren zum Thema Anlage III – Nr. 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:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	

Beschluss



Gemeinsamer
Bundesausschuss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) – Nr. 12 (Antidiarrhoika)

Vom 9. Juli 2019

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 9. Juli 2019 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 wird in Nummer 12 „Antidiarrhoika“ wie folgt geändert:
 1. Unter Buchstabe c) wird das Wort „nur“ gestrichen und werden nach dem Wort „bei“ die Wörter „Säuglingen ab dem 7. Lebensmonat“ eingefügt.
 2. Nach Buchstabe c) wird folgender Buchstabe d) eingefügt:
„d) ausgenommen Racecadotril bei Säuglingen ab dem 4. Lebensmonat und Kleinkindern zusätzlich zu Rehydratationsmaßnahmen“
 3. Der bisherige Buchstabe d) wird Buchstabe e).
- II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 9. Juli 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III (Verordnungseinschränkungen und - ausschlüsse) – Nr. 12 (Antidiarrhoika)

Vom 9. Juli 2019

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
3.	Verfahrensablauf	3
3.1	Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V	4

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 Verordnungsweise 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. Durchfallerkrankungen sind in der Regel wenige Tage dauernde selbstlimitierende Erkrankungen, die durch ursächliche Behandlung oder durch diätetische Maßnahmen symptomatisch behandelt werden können. Sofern eine Dehydratation besteht, sind Elektrolytpräparate zur Rehydratation Mittel der ersten Wahl. Ausnahmeregelungen für weitere Arzneimittel zur Behandlung der Diarrhoe zusätzlich zu Elektrolytpräparate sieht der G-BA als gerechtfertigt an, wenn für diese hinsichtlich der Diarrhoedauer eine klinisch relevante Verkürzung von mindestens etwa einem Tag durch klinische Studien belegt ist.

Bei der Geschäftsstelle des G-BA ist mit Datum vom 12. Februar 2018 das Schreiben eines pharmazeutischen Unternehmers mit der Bitte um Erweiterung der bestehenden Ausnahmeregelung in Anlage III Nummer 12 für *Saccharomyces boulardii*-haltige Arzneimittel für die Behandlung von Diarrhöen bei Säuglingen ab 6 Monaten eingegangen. Hintergrund ist die Erweiterung der Zulassung für Säuglinge und Kleinkinder im Alter von 6 Monaten bis 2 Jahren.

Vor dem Hintergrund der Zulassungserweiterung und unter Berücksichtigung der hierzu vorgelegten Studien ist der Unterausschuss Arzneimittel zu der Entscheidung gelangt, die bestehende Ausnahmeregelung auf Säuglinge ab dem 7. Lebensmonat zu erweitern. Insbesondere aus den Ergebnissen der Studie von Kurugöl [1] lässt sich ableiten, dass die Diarrhoedauer auch für die Kinder im Alter von 6 Monaten bis 2 Jahren im Bereich von einem Tag verkürzt wird. Im Zuge der Änderung der Ausnahmeregelung für *Saccharomyces boulardii*-haltige Arzneimittel wird diese außerdem redaktionell an die weiteren Ausnahmeregelungen in Anlage III Nummer 12 angepasst und das Wort „nur“ gestrichen.

Ebenfalls ist bei der Geschäftsstelle des G-BA mit Datum vom 24. Mai 2018 das Schreiben eines pharmazeutischen Unternehmers mit der Bitte um Aufnahme einer weiteren Ausnahmeregelung in Anlage III Nummer 12 bezüglich Racecadotril-haltiger Arzneimittel zur Behandlung von Diarrhöen bei Säuglingen und Kleinkindern eingegangen.

1 Kurugöl et al. Effects of *Saccharomyces boulardii* in children with acute diarrhea. *Acta Paediatr* 2005; 94: 44-47

Zur weitergehenden Begründung wurden mit Schreiben vom 6. Dezember 2018 vom pharmazeutischen Unternehmer unter anderem die Studienberichte zweier klinischer Studien (Cezard [2] und Salazar-Lindo [3]) nachgereicht, die dem G-BA bisher nicht vorgelegen hatten.

Für die Studie Cezard bestehen auch unter Berücksichtigung des Studienberichtes weiterhin methodische Mängel, aufgrund derer der G-BA die Aussagekraft der Ergebnisse in Frage stellt (unvollständige Umsetzung des ITT-Prinzip, keine ausreichenden Angaben zur Verblindung).

Demgegenüber kann durch die Studie Salazar-Lindo der vom G-BA als patientenrelevant erachtete Endpunkt „Verkürzung der Diarrhoedauer“ in einem ausreichenden Maß als belegt angesehen werden. In der Studienpublikation sind die Daten zur „Verkürzung der Diarrhoedauer“ nur deskriptiv aus einem Kaplan-Meier-Plot ablesbar, eine mittlere durchschnittliche „Verkürzung der Diarrhoedauer“ und die Ergebnisse statistischer Tests zum Vergleich der Studienarme sind nicht angegeben. Aus dem nun ergänzend dazu vorliegenden Studienbericht geht hervor, dass die mediane Verkürzung der Diarrhoedauer gegenüber Placebo bei 24 Stunden für Rotavirus-negative Patientinnen und Patienten und bei 44 Stunden für Rotavirus-positive Patientinnen und Patienten liegt. Der Unterschied ist jeweils signifikant. Es wurde ein Interaktionstest durchgeführt und hinsichtlich der Recovery-Rate (Ende der Diarrhoe) der Rotavirus-Status als Einflussfaktor identifiziert (Logrank-Statistic 5,4 bei 1 Freiheitsgrad, $p < 0,05$). Aus diesen Ergebnissen ergibt sich, dass die mediane Verkürzung der Diarrhoedauer für die Gesamtpopulation oberhalb der vom G-BA als klinisch relevant erachteten Schwelle von etwa einem Tag liegt.

Methodische Mängel, aufgrund derer der G-BA die Aussagekraft der Ergebnisse der Studie bislang in Frage gestellt hatte, konnten durch die Angaben im Studienbericht insoweit ausgeräumt werden. So finden sich im Studienbericht Angaben zum Randomisierungsverfahren und zur Verblindung sowie eindeutige Angaben zu Patientenzahlen und eine Darstellung des Patientenflusses. Zwar wurden in die Studie ausschließlich Jungen eingeschlossen, um eine Kontamination der in der Studie ebenfalls untersuchten Stuhlmenge mit Urin zu minimieren, jedoch wird eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Mädchen als gegeben angesehen.

Da in die Studie Jungen im Alter von 3 bis 35 Monaten eingeschlossen wurden und Racecadotril für Säuglinge (älter als 3 Monate) und Kinder zugelassen ist [4], wird die Ausnahmeregelung für Racecadotril auf Säuglinge ab dem 4. Lebensmonat und Kleinkinder beschränkt.

Auf der Grundlage der Ergebnisse der Studie Salazar-Lindo ist der Nutzen von Racecadotril als hinreichend belegt und die vorgesehene Ausnahmeregelung in Anlage III Nr. 12 für Racecadotril als gerechtfertigt anzusehen.

3. Verfahrensablauf

Mit der Vorbereitung seiner Beschlüsse hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, den vom GKV-Spitzenverband benannten Mitgliedern sowie den Vertretern/Vertreterinnen der Patientenorganisationen zusammensetzt. Diese Arbeitsgruppe hat in ihren Sitzungen am 12. März 2018, 14. Mai 2018, 18. Juni 2018

17. September 2018, 15. Oktober 2018, 12. November 2018, 14. Januar 2019, 18. Februar 2019 und 13. Mai 2019 über die Aktualisierung der Anlage III beraten.

2 Cezard et al. Efficacy and tolerability of racecadotril in acute diarrhoea in children. *Gastroenterology* 2001; 120: 799-805

3 Salazar-Lindo. Racecadotril in the treatment of acute watery diarrhea in children. *N Eng J Med* 2000; 343 (7): 463-467

4 Fachinformation Tiorfan 30 mg. Stand April 2017.

Der Beschlussentwurf zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde in der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel am 9. Juli 2019 konsentiert. Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 9. Juli 2019 nach 1. Kapitel § 10 Abs. 1 VerfO die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG Nutzenbewertung	12. März 2018 14. Mai 2018 18. Juni 2018 17. September 2018 15. Oktober 2018 12. November 2018 14. Januar 2019 18. Februar 2019 13. Mai 2019 17. Juni 2019	Beratung über die Änderung in Anlage III Nr. 12 bzgl. einer Ausnahmeregelung für Racecadotril und Änderung der bestehende Ausnahmeregelung zu Saccharomyces boulardii sowie Erstellung einer Beschlussvorlage zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	9. Juli 2019	Konsentierung der Beschlussvorlage und Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der AM-RL

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 VerfO).

Als Frist zur Stellungnahme ist ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

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.

3.1 Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V

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 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
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstr. 134	10117 Berlin
Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e. V. (BIO Deutschland e. V.)	Am Weidendamm 1a	10117 Berlin
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Unter den Linden 19-23	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e. V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e. V.	Herzog-Heinrich-Str. 18	80336 München
Gesellschaft für Phytotherapie e. V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Berlin, den 9. Juli 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bioprojet Deutschland GmbH	15.07.2019

Es handelt sich um eine zustimmende Stellungnahme, aus der sich kein Änderungsbedarf ergibt. Demzufolge ist eine mündliche Anhörung nach § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 12 Abs. 2 Satz 2, 3. Spiegelstrich der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses nicht durchzuführen.