

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Linaclotid

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

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma Almirall Hermal GmbH:

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

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

Herr Prof. Dr. Grandt
Herr Dr. Walter

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

Herr Anders
Herr Dr. Wilken

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

Herr Prof. Dr. Layer
Frau Dr. Andresen

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

Herr Dr. Dintsios
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11.22 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

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

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

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

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

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

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

Wie Sie schon eingangs sagten, ist das IQWiG ja zu dem Entschluss gekommen, dass die Studien, die wir vorgelegt haben, nicht geeignet seien, den Zusatznutzen von Linaclotid zu belegen, da zum einen die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht eingehalten wäre und die Studien auch nicht ausreichend lang gelaufen wären. Wir wollen heute die Gelegenheit nutzen, diese Dinge noch einmal zu erklären und zu verdeutlichen, um so dem Unterausschuss eine Grundlage zu geben, die Studien entsprechend zu bewerten. Zu inhaltlichen Fragen können wir heute, da das IQWiG ja die Bewertung sehr kurz gefasst hat und sich auf die genannten Punkte beschränkt hat, keine Stellung nehmen; die Ergebnisse wurden da ja auch nicht weiter diskutiert.

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

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

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

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

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

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

Um die Diagnose „Reizdarm“ stellen zu können, müssen die Patienten mindestens drei Monate an diesen anhaltenden abdominellen Schmerzen leiden, die mit Veränderung des Stuhlganges einhergehen – das hatte ich ja bereits erwähnt –, und die Symptome müssen so stark sein, dass die Lebensqualität der Patienten eingeschränkt ist und sie Hilfe bei einem behandelnden Arzt suchen. Für die Behandlung werden im Rahmen der allgemeinen Ratschläge und einer guten Arzt-Patienten-Beziehung bestimmte Ernährungstipps gegeben, und die Patienten werden aufgefordert, sich genügend zu bewegen. Denkbare Maßnahmen sind zum Beispiel der Verzicht auf bestimmte Lebens- oder Nahrungsmittel, die zusätzliche Einnahme von Ballaststoffen, also ganz allgemein eine gute Ernäh-

rung. Es wird häufig auch empfohlen, kleinere Mahlzeiten zu sich zu nehmen. Echte Nahrungsmittelunverträglichkeiten oder Allergien müssen natürlich vor der Diagnose „Reizdarm“ ausgeschlossen werden wie natürlich auch andere schwerwiegende Erkrankungen. Um noch einmal zu den Ernährungstipps bzw. der Ernährungsberatung zukommen: Es gibt keine spezielle Reizdarmsyndrom-Diät.

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

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

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

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

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

Sie haben dann im Weiteren das Design der Zulassungsstudien dem Grunde nach als ungeeignet für die Untersuchung eines Zusatznutzens bezeichnet. Sie haben auch einzelne Kritikpunkte zum Ausdruck gebracht. Sie kommen im Ergebnis dazu, dass es einen Wirksamkeitsbeleg von Linaclotid bei RDS-O im Vergleich zu Placebo gibt, aber dass Untersuchungen von Linaclotid gegenüber der

zweckmäßigen Standardtherapie fehlen. Daraus resultierend kommen Sie dazu, dass Sie keinen Beleg für einen Zusatznutzen sehen. Dem steht die Stellungnahme eines Einzelsachverständigen gegenüber, eines Professors von der Ludwig-Maximilians-Universität – er ist heute nicht da –, der sogar einen Beleg für einen enormen Zusatznutzen sieht.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Frau Dr. Essner (Almirall Hermal): Zu der Bemerkung, dass die Therapie im Laufe der Studie nicht angepasst werden könne: Das ist sicherlich so gewesen. Allerdings muss man sagen, dass die Patienten im Durchschnitt seit 13 Jahren unter einem Reizdarmsyndrom litten. Das heißt, die Patienten haben im Laufe ihrer Erkrankung schon sehr viel ausprobiert, und im Laufe der Zeit wissen sie, welche Therapie ihnen guttut und welche ihnen nicht guttut. Dass keine Anpassung möglich war, geht zum einen auf eine Vorgabe der EMA zurück, die hiermit erfüllt wurde. Zum anderen frage ich mich natürlich, wie man damit umgehen sollte, wenn man im Laufe einer Studie verschiedenste Medikamente – wir sprechen ja nicht nur von einem Medikament, sondern von ganz unterschiedlichen Medikamenten – anpassen würde. Das wäre dann meines Erachtens keine doppelblinde Studie mehr, sondern eine offene Studie. Man streitet sich ja, ob mit offenen Studien wirklich die höchste Evidenzlage zu erreichen ist. Das ist ein Punkt, den ich tatsächlich zu bemängeln habe. Wenn man Studien schon einmal gemacht hat, kann man ein solches Design eigentlich nicht als eine Doppelblindstudie laufen lassen.

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

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

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

Studiendesigns mit einer Absetzphase, einer Nachbeobachtungsphase und auch eins mit einer langen Therapiedauer hat, nämlich diese 26-Wochen-Studie.

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

Dass die älteren Probanden – auch diese haben Sie ja angesprochen – vulnerabler sind, was Diarrhöe angeht, haben wir in der Fachinformation auch berücksichtigt. Da finden sich Informationen für ältere Menschen. Da steht, wie ältere Patienten zu behandeln sind. Für jedes Präparat, das zugelassen wird, gibt es natürlich auch einen Risk-Management-Plan. Da ist das auch berücksichtigt. So wird eine Post-Safety-Studie gemacht, die insbesondere ältere Patienten mit einschließt, um zu sehen, was das bei den Patienten macht. In den Studien selber hat man nicht gesehen, dass es große Probleme macht. Auch bei den älteren Patienten – es waren zwar nicht so viele ältere Patienten dabei – hat die Diarrhöe keine Probleme gemacht. Die meisten Diarrhöen, die aufgetreten sind – über 80 Prozent –, waren leicht bis mittelschwer, und es kam bei diesen Patienten nicht zu Elektrolytverschiebungen. Am meisten fürchtet man ja bei diesen Patienten Exsikkose und Elektrolytverschiebungen; aber auch das haben wir nicht gesehen. – Habe ich jetzt noch irgendetwas vergessen?

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

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

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

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

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

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

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

Frau Dr. Müller: Das heißt?

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

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

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

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

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

Herr Hecken (Vorsitzender): Sie dürfen alles.

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

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

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

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Essner, bitte.

Frau Dr. Essner (Almirall Hermal): Nochmal zu Ihrer Anmerkung, Frau Wieseler, dass man durchaus so ein Design machen kann, auch in der Add-on-Therapie. Das gleiche haben wir für Sativex besprochen; das war ja auch ein Add-on-Design gewesen. Auch dort war ja eine Optimierung der Therapie gewünscht. Wir haben da sicherlich sehr ausführlich diskutiert, und Sie haben damals auch ge-

sagt, dass man das nicht in einer kontrollierten doppelblinden Studie machen kann und dass da ein offenes Design doch eher angebracht gewesen wäre. Zu fragen ist natürlich, ob ein offenes Design wirklich die Fragestellungen beantwortet, die wir eben auch haben. Ein offenes Design würde auch niemals zu einer Zulassung eines Medikamentes führen. Die EMA hat diese Vorgaben gemacht; die sind eingehalten worden. Wir haben es hier natürlich mit Zulassungsstudien zu tun; aber das ist nun einmal so Fakt.

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

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

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

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

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

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

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

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

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

Frau Dr. Müller: Noch einmal eine ganz kurze Rückfrage zu Ihren Ausführungen. Wenn ein Laxans gegen die Obstipation wirkt, besteht dann nicht auch die Möglichkeit, dass obstipationsbedingter

Schmerz möglicherweise gemildert wird? Das kann man natürlich nicht so trennscharf auseinanderhalten, aber für mich als Laie in dem Bereich ist das eine Option, die ich nicht ausschließen könnte.

Frau Dr. Essner (Almirall Hermal): Man könnte sich natürlich fragen, ob das tatsächlich so ist. Zum einen gibt es Tiermodelle, die ganz klar belegt haben, dass Linaclotid tatsächlich die afferenten Schmerzfasern beeinflusst, und zum anderen kann man anhand der Studien eine sogenannte Mediationsanalyse durchführen, indem man schaut, wie verschiedene Faktoren wirklich zusammenhängen. Das hat man auch für Linaclotid gemacht und zum einen gesehen, dass eine Wirkung gegen Obstipation besteht, aber zum anderen auch, dass diese Faktoren Obstipation und Schmerz nicht einfach miteinander zu koppeln sind, sondern dass sie getrennt zu sehen sind. Das kann man in diesen Studien berechnen; da gibt es sehr ausführliche Berechnungen, dass diese beiden Faktoren nicht miteinander zusammenhängen, sondern dass das zwei eigenständige Wirkmechanismen oder Wirkungen sind.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Mayer, dazu.

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

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

Herr Dr. Mayer: Mehr wollte ich nicht sagen.

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

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

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

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

Frau Dr. Sickold (Almirall Hermal): Es dreht sich ja im Moment alles um die Anpassung innerhalb der Therapieoption. Zum einen muss man sich da einmal die Einschlusskriterien anschauen. Die Patienten wurden ja darüber informiert, dass sie ihre Therapie, die sie individuell bereits einnehmen, stabil halten müssen. Wenn ein Patient das partout nicht hätte gewährleisten können – die Patienten kennen sich; denn sie sind im Mittel 13 Jahre erkrankt; wir haben Patienten, die teilweise wesentlich länger erkrankt sind – bzw. nicht hätte bejahen können, dass er seine Begleitmedikation stabil lässt, dann hätte an der Stelle vermutlich auch nicht eingewilligt. Das würde ich gerne einmal vorwegschicken. Es ist halt auch die Frage, ob die Patienten, wenn sie so lange erkrankt sind, nicht ein gewisses

Optimum an Medikation gefunden haben, sodass nicht jeden Tag die Medikation umgestellt wird. Ich glaube, das ist im Versorgungsalltag so vielleicht nicht gegeben.

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

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

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

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

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

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

Des Weiteren möchte ich noch auf die Ausführungen von Herrn Grandt eingehen, der gesagt hat: Natürlich gibt es auch Daten für wirksame Schmerztherapien. Das sind ganz im Wesentlichen die sogenannten Spasmolytika. Diese Daten basieren aber auf Studien, die alt und angesichts kleiner Fallzahl und schlechtem Design heute gar nicht mehr nachvollziehbar wären, ob Sie nun auf die Buscopan- oder die Mebeverin-Daten gucken, was ja bei uns der zugelassene Standard ist. Mebeverin zum Beispiel, unser Standardmedikament in der Metaanalyse der aktuellen Cochrane-Analyse, ist nicht signifikant besser als Placebo. Das ist das zugelassene Medikament für den Reizdarmschmerz. Das heißt, abgesehen davon, dass wir davon ausgehen müssen, dass diese Patienten diese Medikamente schon erfolglos bekommen hatten, ist auch die Datenlage als solche, wenn man sie sich mal wirklich ernsthaft anguckt oder gemäß den Kriterien einer modernen Studie misst, nicht mehr diskutabel.

Zusammengefasst: Wir haben hier, denke ich, erstmals – und das kann ich aus einer gewissen Erfahrung mit Patienten sagen – ein Medikament, das bei einer Untergruppe von Patienten mit schwerer

Symptomatik extrem gut funktioniert, ein Medikament, das eben nicht nur ein Symptom bessert um den Preis der Verschlechterung des anderen Symptoms – Schmerzen vs. Verstopfung usw. –, ein Medikament, das auch in der kurzen Zeit, in der wir es jetzt zur Verfügung haben, in der Praxis zu einer bisher von mir noch nie erlebten Welle an Rückmeldungen von Patienten führt, die sagen – wie haben wir es vor kurzem erlebt? –:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Frau Dr. Müller: Die Frage geht an einen anderen Adressaten, insofern passt es vielleicht gut. – Herr Professor Layer, Sie hatten ja hervorgehoben, dass nach Ihrer praktischen Erfahrung die Patienten sozusagen sehr dankbar für diese Therapieoption sind und sie für Sie als Arzt auch unverzichtbar ist – so in diese Richtung habe ich das verstanden –, auch wenn es sozusagen gewisse Einschränkungen bezüglich der Studienlage für Linaclotid gibt. Andererseits hatten Sie ja, als es um die Frage der

Schmerzmedikation ging, gesagt, dass für Spasmolytika die Datenlage sehr schlecht wäre, weil es nur alte Studien sind, die den heutigen Ansprüchen nicht mehr genügen. Jetzt ist meine Frage: Würden Sie auf der Grundlage der schlechten Daten davon abraten, Spasmolytika einzusetzen? Sie zeichnen ja für die S3-Leitlinie an führender Stelle mitverantwortlich. Das würde mich interessieren, weil Sie das so gegeneinandergestellt haben. Das eine war die praktische Erfahrung, das andere die Frage – –

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ausdruck der vielleicht nicht adäquaten Selektion der Patientenpopulation, die an der Studie teilgenommen haben?

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

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

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

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

Herr Prof. Dr. Layer (DGVS): Vielleicht in Ergänzung, weil ja oft dem Reizdarmsyndrom unterstellt wird, es sei besonders placeboanfällig. Das entspricht überhaupt nicht meiner Erfahrung. Im Gegenteil: Ich glaube, das sind absolute Hardcore-Patienten. Das Phänomen ist vielmehr – das hatten wir vorhin schon; Frau Wieseler hat es ja auch angesprochen –, dass es sich gerade hinsichtlich der Chronizität um ein prinzipiell in langsamen Wellen fluktuierendes Krankheitsbild handelt. Wir wissen aus Analysen, dass statistisch Patienten im Bereich der Beschwerdezunahme und des Beschwerdemaximums häufiger den Arzt aufsuchen, als wenn es ihnen gutgeht. Das heißt, die Wahrscheinlichkeit, dass Patienten, denen es gerade besonders schlechtgeht, in eine Studie reinrutschen, ist statistisch einfach höher als bei denen, die beschwerdefrei sind und nicht im Traum daran denken, sich einen Termin geben zu lassen. Das heißt, die spontane Fluktuation des Krankheitsbildes führt dazu, dass in beiden Gruppen eine gewisse Beschwerdeabnahme spontan erfolgt, egal, was die Patienten machen. Das hat aber mit dem Placeboeffekt nichts zu tun. Das ist kein Placeboeffekt, das ist der natürliche Verlauf dieser Erkrankung. Bei all diesen chronischen Erkrankungen, die nicht stabil sind, sondern einen wellenförmigen Verlauf haben, sieht man dieses Phänomen. Von daher ist da eine relativ hohe Rate allen Studien gemein, ob Sie Akkupunktur-Studien nehmen oder andere, und hat nichts damit zu tun, dass die Placebo-Rate besonders hoch wäre.

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

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

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler, bitte.

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

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

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

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

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

Frau Dr. Essner (Almirall Hermal): Nur noch ganz kurz zur Dauer der Therapie. Sie werden ja auch gesehen haben, dass in der 12-wöchigen Studie eine randomisierte Absetzphase angeschlossen wurde, in der Patienten, die Linaclotid bekommen haben, entweder weiter mit Linaclotid behandelt oder auf Placebo gesetzt wurden und die Placebo-Patienten Linaclotid bekommen haben. Die Situation all der Patienten, die von Linaclotid auf Placebo gesetzt wurden, hat sich wieder deutlich verschlechtert im Gegensatz zu den Patienten, die gleichbleibend behandelt worden sind. Man muss natürlich gewisse Kompromisse bei solchen Studiendesigns eingehen, aber so eine Absetzphase – und das Ganze noch verblindet – eröffnet natürlich auch eine schöne Möglichkeit, um wirklich zu beurteilen, ob Rebound-Effekte usw. zu erwarten sind.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Sickold.

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

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

Gemäß der von uns recherchierten Möglichkeit, Medikamente für die zweckmäßige Vergleichstherapie einzusetzen, ist unsere Liste länger als die der Wirkstoffe, die uns vom G-BA im Beratungsgespräch aufgegeben wurden. Wir haben nämlich festgestellt, dass es wesentlich mehr Wirkstoffe mit Zulassung gibt, weil die AMIS-Datenbank eine andere Ergebnisliste liefert, wenn Sie sie nach Reizdarmsyndrom und seinen Synonymen absuchen, als die, wenn man nur unter dem Begriff Reizdarmsyndrom sucht. Von daher ist aus unserer Sicht die Kostenaufstellung vollständig und umfasst vielleicht auch mehr Wirkstoffe als die, die uns vom G-BA aufgegeben wurden.

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

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

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

Ich hatte jetzt noch eine Wortmeldung. – Frau Krug.

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

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

Herr Dr. Dintsios (vfa): Ich möchte darauf hinweisen, dass wir hier wieder mal das gleiche Dilemma zwischen Fragestellungen im Rahmen der Zulassungsstudien und Fragestellungen im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a hinsichtlich des Ermitteln eines Zusatznutzens haben. Für mich ergibt sich diese Frage immer, wenn ich mir die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung anschau, in der ja wortwörtlich drinsteht: auf Basis der Zulassungsstudien – primär. Insofern wir das Verfahren so früh ansetzen und keine weitere Evidenz vorliegt, kommen wir nicht so ohne Weiteres aus diesem Dilemma heraus.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Die Kostendarstellung ist herausfordernd – auch das haben wir gesehen. Da bitten wir um eine entsprechende Aufklärung und Bewertung und hoffen, dass wir hier zeigen konnten, dass es den Menschen, die von dieser Erkrankung betroffen sind, wirklich weiterhilft und dass hier auch ein dringender Bedarf an effektiven Arzneimitteln herrscht.

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

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

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

Schluss der Anhörung: 12.58 Uhr