

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Linaclotid (Constella<sup>®</sup> 290 Mikrogramm Hartkapseln)*

Almirall Hermal GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 30.04.2013

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen.....	5
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	17
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	20
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	22

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	5
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-8: Übersicht der Ergebnisse der Metaanalysen für Responderanalysen .....	13
Tabelle 1-9: Übersicht der Ergebnisse aus Metaanalysen für Änderung versus Baseline-Analysen.....	14
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	20
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	20
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	21
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1-1: Biochemische Effekte von Linaclotid auf die Erhöhung des intestinalen Flüssigkeitsgehalts sowie auf die Schmerzsensitivität.....	8

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
APC	Abdominelle Schmerzen und vollständige spontane Stuhlgänge (CSBM)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
cGMP	Zyklisches Guanosinmonophosphat
CSBM	Vollständige spontane Stuhlgänge
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
ENS	Enterisches Nervensystem
EQ-5D	EuroQoL-5D Assessment
EU	Europäische Union
GC-CA	GC-C-Rezeptor-Agonist
GC-C	Guanylatzyklase-C
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IBS-SSS	Irritable Bowel Syndrome-Severity Scoring System
ISB	Individuelle symptomorientierte Behandlung
KI	Konfidenzintervall
LSM	Standard Error Of LS Mean
MCS	Mental Component Summary
OR	Odds Ratio
PCS	Physical Component Summary
QoL	Quality of Life
RCT	Randomized Clinical Study
RDS-O	Reizdarmsyndrom mit Obstipation
SBM	Spontane Stuhlgänge
SF-12	Short Form-12 Health Survey
UE	Unerwünschte Ereignisse
Wo	Wochen
ZNS	Zentrales Nervensystem

## 1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt 1.5 notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 0 vorzulegen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

### 1.1 Administrative Informationen

*Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.*

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Almirall Hermal GmbH
<b>Anschrift:</b>	Scholtzstraße 3, 21465 Reinbek

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens


<b>Name:</b>	Dr. Silvia Sickold
<b>Position:</b>	Head of Market Access
<b>Adresse:</b>	Almirall Hermal GmbH Scholtzstraße 3, 21465 Reinbek
<b>Telefon:</b>	040-72704-250
<b>Fax:</b>	040-72704-226
<b>E-Mail:</b>	<a href="mailto:silvia.sickold@almirall.com">silvia.sickold@almirall.com</a>
<b>Unterschrift:</b>	

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Almirall, S.A.
<b>Anschrift:</b>	Ronda General Mitre, 151 ES-08022 Barcelona Spanien

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Linaclotid</b>
<b>Markenname:</b>	<b>Constella® 290 Mikrogramm Hartkapseln</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>Noch nicht zugewiesen<sup>1</sup></b>

*Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)*

Linaclotid ist eine neue Therapieoption für Patienten mit Reizdarmsyndrom vom Obstipationstyp (RDS-O). RDS-O ist eine funktionelle Darmerkrankung, die charakterisiert ist durch abdominelle Schmerzen, Änderung der Stuhlkonsistenz in Form der Obstipation sowie Blähungen. Linaclotid aktiviert als GC-C-Rezeptor-Agonist (GCCA) die Sekretion von Chlorid- und Bikarbonationen in das Darmlumen, was zu einer Erhöhung des Flüssigkeitsvolumens im Darm und einer damit einhergehenden Beschleunigung der Darmpassage führt. Zugleich moduliert es die Aktivität der afferenten Nervenfasern und mindert damit die abdominellen Schmerzen (Abbildung 1-1).

---

<sup>1</sup> Das DIMDI gibt die ATC-Klassifikation im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit heraus. Um dem deutschen Arzneimittelmarkt gerecht zu werden, wird sie jährlich an die Besonderheiten der Versorgungssituation in Deutschland angepasst. In den "Anatomical Classification Guidelines 2013" der European Pharmaceutical Marketing Research Association (EphMRA) wird Linaclotid 290 Mikrogramm unter A3G "Gastro-intestinal sensorimotor modulators" gelistet.



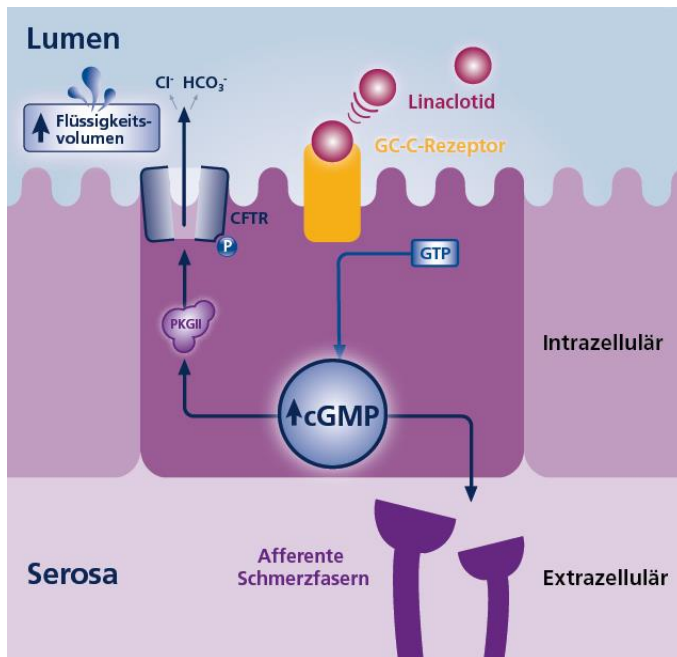


Abbildung 1-1: Biochemische Effekte von Linaclotid auf den intestinalen Flüssigkeitsgehalt sowie auf die Schmerzsensitivität

Die Wirksamkeit anderer in Deutschland zugelassener Arzneimittel im Anwendungsgebiet RDS (u. a. Spasmolytika, Ballaststoffe, Phytotherapeutika, Probiotika) oder von Arzneimitteln ohne spezielle RDS-Zulassung zur symptomatischen Behandlung (u. a. osmotische und stimulierende Laxantien, Prokinetika, Antidepressiva) ist meist nicht zufriedenstellend und häufig insofern eingeschränkt, als sie überwiegend auf nur ein Symptom abzielen und andere Symptome z. T. verstärken können. Daher wird sehr häufig eine Kombination aus verschiedenen Arzneimitteln eingesetzt.

Mit Linaclotid steht das erste RDS-O-spezifische Medikament zur Verfügung, welches für die Dauertherapie zugelassen ist und eine Behandlung aller Symptome des RDS-O ermöglicht.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Constella <sup>®</sup> wird zur symptomatischen Behandlung des mittelschweren bis schweren Reizdarmsyndroms mit Obstipation (RDS-O) bei Erwachsenen angewendet.	26.11.2012	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
kein weiteres Anwendungsgebiet	Nicht zutreffend

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Symptomatische Behandlung des mittelschweren bis schweren Reizdarmsyndroms mit Obstipation (RDS-O) bei Erwachsenen	Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie die symptomorientierte Behandlung (Obstipation, Blähungen, Krämpfe, Schmerzen), im Folgenden bezeichnet als individuelle symptomorientierte Behandlung (ISB)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Der G-BA bestimmte im Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV vom 24.07.2012 für Linaclotid zur Behandlung des moderaten<sup>2</sup> bis schweren Reizdarmsyndroms mit Obstipation bei Erwachsenen die Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie die symptomorientierte Behandlung (Obstipation, Blähungen, Krämpfe, Schmerzen) als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT).

Almirall Hermal folgt der vom G-BA festgesetzten zVT und bezeichnet diese zusammenfassend als individuelle symptomorientierte Behandlung (ISB).

<sup>2</sup> Die Indikation von Linaclotid lautet: „Constella<sup>®</sup> is indicated for the symptomatic treatment of moderate to severe irritable bowel syndrome with constipation (IBS-C) in adults.“ In der aktuellen Fachinformation wurde „moderate“ mit mittelschwer übersetzt. Zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs lag diese aktuelle Übersetzung des Indikationsgebiets noch nicht vor, hier wurde „moderate“ mit moderat übersetzt.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Aufgrund des schubweisen Verlaufs der Erkrankung und der unterschiedlichen Symptomausprägung ist eine individuelle Therapie erforderlich. Die zum Nachweis des Zusatznutzens berücksichtigten Studien untersuchten Patienten, die seit durchschnittlich 13 Jahren an einem diagnostizierten RDS-O leiden. Sie alle hatten bereits eine Ernährungsumstellung erhalten und annähernd jede Behandlungsstrategie für sich erprobt. Diese Patienten hatten während der Studie die Möglichkeit, ihre individuellen Symptome weiter mit den bisherigen Arzneimitteln stabil oder nach Bedarf zu behandeln. Somit wurde zwischen ISB plus Linaclotid und ISB plus Placebo verglichen.

### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Der Nachweis des Nutzens und des Zusatznutzens einer Behandlung von Patienten mit mittelschwerem bis schwerem RDS-O mit Linaclotid basiert auf einem direkten Vergleich zwischen ISB plus Linaclotid und ISB plus Placebo. Diesem Dossier liegen die Ergebnisse aus drei RCT zugrunde. Die Ergebnisse werden in Bezug auf Zielparameter berichtet, welche die einzelnen Symptome des RDS-O abbilden und den patientenrelevanten Endpunkten Morbidität, Lebensqualität sowie Nebenwirkungen zuzuordnen sind. Tabelle 1-8 und Tabelle 1-9 zeigen die kombinierten Effektschätzer der Metaanalysen mit Konfidenzintervall und p-Wert. Außerdem wird auf die klinische Relevanz der Zielparameter in Tabelle 1-9 hingewiesen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Übersicht der Ergebnisse der Metaanalysen für Responderanalysen

<b>Zielparameter</b>	<b>OR [95 % KI]</b>
<b>Responderanalysen</b>	<b>Linaclotid + ISB vs. Placebo + ISB</b> <b>(p-Wert des Random Effects Model)</b>
<b>Morbidität</b>	
Abdominelle Schmerzen und Beschwerden (6 von 12 Wo)	1,8 [1,47; 2,19] < 0,0001
Abdominelle Schmerzen (9 von 12 Wo)	1,92 [1,05; 3,52] 0,0354
Abdominelle Schmerzen (6 von 12 Wo)	1,75 [1,43; 2,14] < 0,0001
Vollständige, spontane Stuhlgänge (CSBM) 3+1 (9 von 12 Wo)	3,82 [2,77; 5,27] < 0,0001
CSBM +1 (6 von 12 Wo)	2,66 [1,96; 3,60] < 0,0001
<b>Morbidität – Zielparameter, die &gt; 1 RDS-O-Symptome umfassen</b>	
Grad der Verbesserung der RDS-Symptome (6 von 12 Wo)	2,91 [2,31; 3,67] < 0,0001
Abdominelle Schmerzen und CSBM (APC) 3+1 (9 von 12 Wo)	3,39 [1,92; 5,97] < 0,0001
APC +1 (6 von 12 Wo)	2,46 [1,52; 3,98] < 0,0001
<b>Nebenwirkungen</b>	
Therapie-bedingte UE	1,30 [1,02; 1,65] = 0,034
Schwere UE	0,77 [0,18; 3,33] = 0,7298
UE, die zum Studienabbruch führen	3,52 [2,13; 5,80] < 0,0001

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Übersicht der Ergebnisse aus Metaanalysen für Änderung gegenüber Baseline-Analysen

Zielparameter  Analysen zur Veränderung gegenüber Baseline	LSM-Differenz [95 % KI] Linaclotid + ISB vs. Placebo + ISB	Behandlung erreicht Grenze für die klinische Relevanz	
		Placebo + ISB	Linaclotid + ISB
<b>Morbidität</b>			
Abdominelle Schmerzen (Ø 12 Wo)	-0,76 [-0,93; -0,59]*	nein	ja
Abdominelle Beschwerden (Ø 12 Wo)	-0,79 [-0,96; -0,62]*	nein	ja
CSBM-Frequenz (Ø 12 Wo)	1,55 [1,33; 1,78]*	nein	ja
SBM-Frequenz (Ø 12 Wo)	2,77 [2,47; 3,08]*	nein	ja
Stuhlkonsistenz (Ø 12 Wo)	1,43 [1,25; 1,60]*	nein	ja
Mit Anstrengung verbundenes Pressen beim Stuhlgang (Ø 12 Wo)	-0,64 [-0,73; -0,55]*	nein	ja
Schwere der Obstipation-Symptome	-0,61 [-0,68; -0,53]*	nein	ja
Schwere der RDS-Symptome	-0,42 [-0,49; -0,36]*	nein	ja
Blähungen (Ø 12 Wo)	-0,86 [-1,04; -0,69]*	nein	eingeschränkt ja
Abdominelle Krämpfe (Ø 12 Wo)	-0,66 [-0,83; -0,49]*	kA	kA
Völlegefühl (Ø 12 Wo)	-0,92 [-1,09; -0,74]*	kA	kA
IBS-SSS Gesamtwert	-52,85 [-64,38; -41,32]*	nein	ja
<b>Lebensqualität</b>			
IBS-QoL Gesamtwert	4,43 [2,23; 6,64]*	eingeschränkt ja	ja
EQ-5D (Utility score)	0,03 [0,02; 0,04]*	kA	kA
EQ-5D (VAS)	2,24 [0,9; 3,57]*	kA	kA
SF-12 MCS	1,89 [1,04; 2,73]*	kA	kA
SF-12 PCS	1,35 [0,73; 1,97]*	kA	kA
* p-Wert < 0,0001 (Random effects model) kA: Für diesen Zielparameter wurde kein Maß der klinischen Relevanz bestimmt. eingeschränkt ja: Das Maß der klinischen Relevanz wurde nicht in allen Studien erreicht.			

Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Symptomatische Behandlung des mittelschweren bis schweren Reizdarmsyndroms mit Obstipation (RDS-O) bei Erwachsenen	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Für den Nachweis des Zusatznutzens standen drei RCT der Evidenzstufe I zur Verfügung. Die Studienteilnehmer litten seit durchschnittlich 13 Jahren unter einem mittelschweren bis schweren RDS-O, verbunden mit chronischen abdominellen Schmerzen und einer geringen Lebensqualität. Diese Patienten hatten zuvor annähernd jede Therapieoption für ihren individuellen Symptomkomplex erprobt, ohne eine ausreichende Linderung der Beschwerden zu erreichen.

Innerhalb der RCT wurden unterschiedliche Zielparameter erhoben, die den patientenrelevanten Endpunkten Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen zuzuordnen sind.

### Morbidität

Die Ergebnisse der drei RCT belegen, dass eine Behandlung mit Linaclotid bei allen Symptomen des Reizdarmsyndroms zu einer klinisch relevanten Verbesserung führt. Es reagierten signifikant mehr Patienten, die Zugang zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, der individuellen symptomorientierten Behandlung (ISB) hatten, unter zusätzlicher Einnahme von Linaclotid mit einer Verbesserung der Symptomatik. Abdominelle Schmerzen und abdominelle Beschwerden, Obstipation, Blähungen, die Stuhlkonsistenz und die damit verbundene Anstrengung bei Stuhlgängen sowie abdominelle Krämpfe und Völlegefühl wurden mit der Gabe von Linaclotid gebessert. Diese Nachweise konnten in mindestens zwei



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studien mit einem signifikanten Ergebnis im Vergleich zur ISB plus Placebo erbracht werden. Linaclotid ermöglicht eine bis dahin nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne des 5. Kapitel, § 3 Abs. 1 VerfO gegenüber der Vergleichstherapie und kann insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome und damit eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung bewirken. Somit ist der Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Linaclotid gegeben.

Lebensqualität

Neben der Untersuchung der Morbidität wurde die Lebensqualität der Patienten mit unterschiedlichen validierten Erfassungsinstrumenten (IBS-QoL, EQ-5D, SF-12) bestimmt. Eine Therapie mit Linaclotid zeigte bei allen durchgeführten Analysen eine signifikante Überlegenheit im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Diese Nachweise konnten in mindestens zwei Studien mit einem signifikanten Ergebnis im Vergleich zur ISB plus Placebo erbracht werden. Dies ist umso höher zu bewerten, als Studien belegen, dass das mittelschwere und schwere RDS-O bei den Patienten zu einer Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führt, die oft sogar stärker ist als die durch chronische, zum Teil lebensbedrohliche Krankheiten. Somit liegt ein weiterer Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Linaclotid vor.

Nebenwirkungen

Linaclotid ist das erste Arzneimittel für die spezifische Indikation RDS mit Obstipation. Durch die lokale Wirkung im Darm sind systemische Nebenwirkungen gering und es kommt nicht zu einer Symptomverstärkung des RDS-O, wie es bei anderen eingesetzten Arzneimitteln beobachtet wird. Das im Verlauf der Studien am häufigsten beobachtete unerwünschte Ereignis ist Diarrhö, welche auf diese lokale Wirkung im Darm zurückzuführen ist. Allerdings werden hiermit keine schwerwiegenden, klinisch relevanten Nebenwirkungen assoziiert und die Diarrhö klang meist schnell wieder ab.

Zusammenfassung

Bei der Behandlung mit Linaclotid kam es zu einem schnellen Wirkeintritt und einer konstanten klinisch relevanten Verbesserung der Symptome über sechs Monate. Beim Absetzen von Linaclotid konnte kein Rebound-Effekt, aber ein Wiedereinsetzen der Symptome beobachtet werden.

Die oben erläuterten erheblichen Verbesserungen der Symptomatik und der Lebensqualität von RDS-O-Patienten unter Einnahme von Linaclotid zusätzlich zu ihrer üblichen ISB waren bei etwa 50 % der Studienteilnehmer zu beobachten. Dies kann in Bezug auf die Schwere und Dauer der Erkrankung als erheblicher Therapieerfolg angesehen werden.

Der Anteil der Patienten, die von der Therapie mit Linaclotid einen beträchtlichen Zusatznutzen haben, wird im Folgenden als Responder bezeichnet (Patienten, die auf eine vierwöchige Linaclotid-Therapie ansprechen und von einer deutlichen Verbesserung der RDS-O-Symptomatik berichten).

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Das Reizdarmsyndrom (RDS) gehört zu den funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen. Es ist charakterisiert durch chronisch wiederkehrende abdominelle Schmerzen und Beschwerden, die mit einer veränderten Stuhlfrequenz, Stuhlkonsistenz und/oder Blähbeschwerden einhergehen. Aufgrund einer oft deutlich erhöhten Schmerzempfindlichkeit von RDS-O-Patienten leiden diese besonders stark unter den Schmerzen, welche häufig sogar das Hauptsymptom des RDS-O darstellen. Die Lebenserwartung gegenüber der Allgemeinbevölkerung ist nicht verändert. Hingegen erleben Patienten mit einem RDS häufig eine erhebliche (und oft unterschätzte) Einschränkung ihrer täglichen Aktivität sowie ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität, zum Teil verbunden mit psychischen Begleiterkrankungen.

RDS kann in allen Altersklassen vorkommen, tritt aber bei Patienten unter 50 Jahren häufiger auf. Zudem sind Frauen doppelt so häufig betroffen wie Männer. Untersuchungen weisen darauf hin, dass dem RDS eine neurologische Störung innerhalb des enterischen Nervensystems (ENS) sowie eine gestörte Interaktion zwischen Gastrointestinaltrakt und ZNS zugrunde liegen.

Die Diagnose des RDS gestaltet sich als sehr schwierig, weil seine charakteristischen Symptome auch bei anderen Krankheiten auftreten. Somit ist für eine sichere Diagnose des RDS der Ausschluss anderer Erkrankungen entscheidend. Nicht zuletzt dadurch verursacht RDS erhebliche direkte Kosten (Arztbesuche, Medikamente, Diagnostik, Begleiterkrankungen).

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Ziele der Behandlung sind die möglichst langfristige Verminderung bis Beseitigung der oft sehr starken und als quälend empfundenen Beschwerden und die damit verbundene Verbesserung der Lebensqualität.

Aufgrund der Unklarheit über die Ursachen des RDS gibt es keine kausale Therapieoption sowie keine gesicherte Standardtherapie. Die Behandlung hat vielmehr einen probatorischen, individuellen Charakter und erfolgt symptomorientiert.

Neben den nicht medikamentösen Therapien (Ernährungsempfehlungen, Psychotherapie in Form der kognitiven Verhaltenstherapie) gibt es für das RDS nur sehr wenige zugelassene Arzneimittel. Von den verfügbaren Arzneimitteln zeigen wiederum nur wenige eine zufriedenstellende Wirksamkeit. Deshalb werden häufig verschiedene Arzneimittel, die jeweils für die Behandlung eines Symptoms der Krankheit zugelassen sind, für die Therapie kombiniert.

Diese eingeschränkte Versorgungssituation führt zu einer hohen Patientenunzufriedenheit und es besteht ein hoher Bedarf an effektiveren Therapieansätzen, die auch für eine Dauertherapie des RDS-O angewendet werden können.

Linaclotid ist das erste zugelassene spezifische Arzneimittel für eine Dauertherapie des RDS-O. Durch seinen dualen Wirkmechanismus realisiert es im Unterschied zu den derzeit angewandten Mitteln gleichzeitig eine effektive Schmerzreduktion und die Regulation der Darmfunktion. Die Behandlung mit Linaclotid zeigte in den Studien einen langfristigen klinisch relevanten Nutzen und wirkte sich sehr positiv auf die Lebensqualität aus.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.3)*

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Symptomatische Behandlung des mittelschweren bis schweren Reizdarmsyndroms mit Obstipation (RDS-O) bei Erwachsenen	821.423
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 1])*

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Symptomatische Behandlung des mittelschweren bis schweren Reizdarmsyndroms mit Obstipation (RDS-O) bei Erwachsenen	Responder (Patienten, die auf eine vierwöchige Linaclotid-Therapie ansprechen und somit eine Verbesserung der RDS-O-Symptomatik berichten)	beträchtlich	312.141 – 447.675
A	Symptomatische Behandlung des mittelschweren bis schweren Reizdarmsyndroms mit Obstipation (RDS-O) bei Erwachsenen	Non-Responder (Patienten, die nach vierwöchiger Linaclotid-Therapie keine Verbesserung der RDS-O-Symptomatik berichten. Nach FI ist hier die Therapie mit Linaclotid zu beenden.)	keinen	373.748 – 509.282
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Anzahl der GKV-Patienten wurde durch die Berücksichtigung der Responderraten der Co-primären Endpunkte der EU ermittelt.</p>				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Symptomatische Behandlung des mittelschweren bis schweren Reizdarmsyndroms mit Obstipation (RDS-O) bei Erwachsenen <b>(Responder)</b>	1.050,60 €	354.891.693 € – 508.989.402 €
A	Symptomatische Behandlung des mittelschweren bis schweren Reizdarmsyndroms mit Obstipation (RDS-O) bei Erwachsenen <b>(Non-Responder)</b>	86,36 €	32.276.792 € – 43.981.562 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
398.873.256 € – 541.266.194 €

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Symptomatische Behandlung des mittelschweren bis schweren Reizdarmsyndroms mit Obstipation (RDS-O) bei Erwachsenen	Responder (Patienten, die auf eine vierwöchige Linaclotid-Therapie ansprechen und somit eine Verbesserung der RDS-O-Symptomatik berichten)	1.050,60 €	354.891.693 € – 508.989.402 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
354.891.693 € – 508.989.402 €

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>b</sup>	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Symptomatische Behandlung des mittelschweren bis schweren Reizdarmsyndroms mit Obstipation (RDS-O) bei Erwachsenen	Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie die symptomorientierte Behandlung (Obstipation, Blähungen, Krämpfe, Schmerzen), im Folgenden bezeichnet als individuelle symptomorientierte Behandlung (ISB)	GKV-Patienten mit mittelschwerem bis schwerem RDS-O	16,43 € – 4.547,68 €	13.491.856 – 747.113.176 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die individuelle, symptomorientierte Behandlung setzt sich aus unterschiedlichen medikamentösen und nichtmedikamentösen Therapien zusammen. Jeder Patient hat ein individuelles Therapiemuster, dessen Zusammensetzung aus einem Arzneimittel bis zu mehreren Arzneimitteln bestehen kann. Aus diesem Grund kann an dieser Stelle kein fester Betrag für die zweckmäßige Vergleichstherapie angegeben werden.</p>					

### 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

In der Fachinformation von Linaclotid (Constella<sup>®</sup>) werden keine Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer genannt. Es sind keine langfristigen Überwachungsmaßnahmen notwendig. Zudem ist keine Ausrüstung für die Durchführung ggf. erforderlicher spezieller Notfallmaßnahmen erforderlich. Während der Therapie mit Linaclotid sind Warnhinweise bezüglich des Auftretens von Durchfall zu beachten. Die Maßnahmen können im Rahmen der ambulanten Versorgung durchgeführt werden.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln, die das Risiko für Durchfallerkrankungen erhöhen können, sind zu beachten.

Die empfohlene Dosis von einer Kapsel (290 Mikrogramm) soll einmal täglich vor dem Frühstück eingenommen werden. Ärzte sollten die Notwendigkeit einer fortgesetzten Behandlung regelmäßig überprüfen. Die Wirksamkeit von Linaclotid wurde in doppelblinden, placebokontrollierten Studien mit einer Dauer von maximal sechs Monaten erwiesen. Wenn der Patient nach vier Behandlungswochen keine Besserung seiner Symptome erfahren hat, sollte er erneut untersucht und der Nutzen und die Risiken einer fortgesetzten Behandlung geprüft werden.

Constella<sup>®</sup> sollte angewendet werden, wenn organische Erkrankungen ausgeschlossen wurden und mittelschweres oder schweres RDS-O diagnostiziert wurde.

Patienten sollen über ein mögliches Auftreten von Durchfall während der Behandlung aufgeklärt werden. Sollte es unter der Behandlung zu schweren oder anhaltenden Durchfällen kommen, muss ein Arzt konsultiert werden. Im Falle von anhaltendem (z. B. mehr als eine Woche) oder schwerem Durchfall sollte das vorübergehende Absetzen von Linaclotid bis zum Abklingen der Durchfallepisode erwogen und ärztlicher Rat gesucht werden. Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten, die eine Neigung zu Störungen des Wasser- oder Elektrolythaushaltes aufweisen (z. B. ältere Personen, Patienten mit Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, Diabetes, Hypertonie). In diesen Fällen sollte eine Elektrolytkontrolle erwogen werden.

Bei älteren Patienten liegen nur begrenzte Daten vor. Aufgrund des erhöhten Risikos für Durchfall, sollte bei diesen Patienten besondere Vorsicht geboten sein und das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Behandlung regelmäßig beurteilt werden.

Wegen geringer Datenlage ist als Vorsichtsmaßnahme ein Verzicht auf die Anwendung Linaclotids in der Schwangerschaft und Stillzeit anzuraten.