

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

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

Almirall Hermal GmbH

### **Modul 3 Kodierung A**

*Symptomatische Behandlung des mittelschweren bis schweren  
Reizdarmsyndroms mit Obstipation (RDS-O) bei Erwachsenen*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	6
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	25
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	28
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	29
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	29
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	34
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	35
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	45
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	48
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	54
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	62
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	65
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	67
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	68
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	71
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	71
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels .....	73
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	73
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	80
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	80
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	81

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Symptome/Beschwerdekonstellationen bei RDS nach Rom-II- und Rom-III-Kriterien .....	14
Tabelle 3-2: RDS-Subtypen .....	15
Tabelle 3-3: Klinische Profile der RDS-Schweregrad-Einteilung durch die Rome Foundation [15] .....	17
Tabelle 3-4: Zugelassene Arzneimittel sowie nichtmedikamentöse Verfahren zur Behandlung der einzelnen Symptome des RDS-O .....	23
Tabelle 3-5: Gesamtprävalenz RDS und formal diagnostizierte RDS-Fälle in Europa [10] ...	26
Tabelle 3-6: Häufigkeiten von RDS-Subtypen .....	26
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	27
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	28
Tabelle 3-9: Kreuztabelle RDS-O Symptome und deren Behandlungsformen .....	34
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	35
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	42
Tabelle 3-12: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	45
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	48
Tabelle 3-14: Geschätzte Behandlungskosten je Psychotherapie-Behandlungsfall .....	53
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	54
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	59
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt) .....	60
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) .....	62
Tabelle 3-19: Aktivitäten zur Risikominimierung und Umsetzung der Maßnahmen .....	75

## Abbildungsverzeichnis

### Seite

Abbildung 3-1: Bristol Stuhlformen Skala (*Bristol Stool Form Scale* – BSFS)..... 15

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AGA	American Gastroenterological Association
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical
AVP	Apothekenverkaufspreis
BMV-Ä	Bundemantelverträge-Ärzte
BSFS	Bristol Stool From Scale
DDD	Defined Daily Dose
DGNM	Deutsche Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität
DGVS	Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
E.coli	Escherichia coli
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EKG	Elektrokardiogramm
ENS	Enterisches Nervensystem
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FBDSI	Functional Bowel Disorder Severity Index
FDA	Food and Drug Administration
Gamma GT	Gamma Glutamyltransferase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBE	Gesundheitberichterstattung
GC-C	Guanylatcyklase-C
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLDH	Glutamatdehydrogenase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HRQoL	Health Related Quality of life
IBS-SSS	Irritable Bowel Syndrome-Severity Scoring System
ISB	Individuelle symptomorientierte Behandlung

IU	International Unit
JTK	Jahrestherapiekosten
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KZBV	Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung
LL	Leitlinie
LTSS	Long Term Safety Study
NSAID	Non Steroidal Anti Inflammatory Drug
OTC	Over The Counter
PASS	Post Authorisation Safety Studies
pEP	Patientenrelevanter Endpunkt
PIP	Preterm Infant Parenting
PT-RL	Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Durchführung der Psychotherapie
QoL	Quality of Life
RDS-D	Reizdarmsyndrom mit Diarrhö
RDS-M (RDS-A)	Reizdarmsyndrom vom Mischtyp (alternierenden Typ)
RDS-O	Reizdarmsyndrom mit Obstipation
SF-36	Short Form-36
SGB	Sozialgesetzbuch
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
VK	Verkaufspreis
ZNS	zentrales Nervensystem
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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.

#### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### **3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Constella<sup>®</sup> hat die Zulassung für die Indikation „symptomatische Behandlung des mittelschweren bis schweren Reizdarmsyndroms mit Obstipation (RDS-O) bei Erwachsenen“ in Deutschland erhalten. Constella<sup>®</sup> ist das erste RDS-O-spezifische Medikament, welches für die Dauertherapie zugelassen ist und eine Behandlung aller Symptome des RDS-O ermöglicht. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist die individuelle symptomorientierte Behandlung (ISB), welche eine Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie die Behandlung der Symptome (Obstipation, Blähungen, Krämpfe, Schmerzen) umfasst. Es handelt sich um eine individuelle Therapieform, welche für jeden Patienten bei Bedarf neben der Ernährungsumstellung eine zusätzliche, auf die individuellen Beschwerden abgestimmte medikamentöse Behandlung der Symptome vorsieht.



### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Für die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den Wirkstoff Linaclotid hat die Almirall Hermal GmbH (im Folgenden Almirall Hermal) am 24.07.2012 ein Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) beantragt. Das Beratungsgespräch (Vorgang 2012-B-037) fand am 13.09.2012 statt. Als Grundlage für das Beratungsgespräch war dem G-BA vorab ein Positionspapier übermittelt worden. Die finale Niederschrift des Beratungsgesprächs wurde Almirall Hermal am 15.11.2012 zugeschickt und ist Modul 5 dieses Dokuments beigefügt [1]. Der G-BA hat in dem Gespräch für die Indikation „symptomatische Behandlung des mittelschweren<sup>1</sup> bis schweren Reizdarmsyndroms mit Obstipation bei Erwachsenen“ folgende Vergleichstherapie festgelegt:

*„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Linaclotid zur Behandlung des moderaten bis schweren Reizdarmsyndroms mit Obstipation bei Erwachsenen ist die Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie die symptomorientierte Behandlung (Obstipation, Blähungen, Krämpfe, Schmerzen).*

*Die Geschäftsstelle erläutert die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund der Kriterien des 5. Kapitel, § 6, Abs. 3 VerfO und stellt dar, dass die Behandlung des Reizdarmsyndroms symptomorientiert erfolgt. Ernährungsbezogene Maßnahmen sollten bei der Behandlung des Reizdarmsyndroms an erster Stelle stehen.“*

Almirall Hermal folgt der vom G-BA festgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie und bezeichnet die symptomorientierte Behandlung (Obstipation, Blähungen, Krämpfe, Schmerz) zusammenfassend als individuelle symptomorientierte Behandlung (ISB). Es handelt sich um eine Ernährungsumstellung, ergänzt um eine individuelle Medikation, welche für jeden Patienten eine auf den jeweiligen Bedarf angepasste Therapie der einzelnen Symptome vorsieht, um den Gesundheitszustand und die Lebensqualität zu verbessern.

Laut S3 Leitlinie, NICE Clinical Practice Guideline und IQWiG-Gesundheitsinformation gibt es kein einheitliches Konzept zur Therapie des Reizdarmsyndroms [4-6]. Dies kann unter anderem durch den chronischen, schubweisen Verlauf der Erkrankung begründet werden. Das NICE beschreibt die Therapie des RDS als große Herausforderung, da jeder Patient ein

---

<sup>1</sup> Die Indikation für die Anwendung von Linaclotid lautet „Constella is indicated for the symptomatic treatment of moderate to severe irritable bowel syndrome with constipation (IBS-C) in adults“ [2]. In der aktuellen Fachinformation wurde „moderate“ mit mittelschwer übersetzt [3]. Zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs lag diese aktuelle Übersetzung des Indikationsgebiets noch nicht vor, hier wurde „moderate“ mit moderat übersetzt.

individuelles Symptomprofil aufweist. Die Art und Schwere der Symptome können unterschiedlich stark ausgeprägt sein, so dass eine individuelle Patientenbetrachtung für die RDS-Therapie nötig ist. Der Fokus der Behandlung soll auf dem Rückgang der RDS-Symptomatik liegen, wofür eine Kombination unterschiedlicher Medikationen erforderlich sein kann [6]. Das IQWiG äußert sich zu den unterschiedlichen Therapieoptionen wie folgt: *„Ebenso zahlreich [...] sind die Mittel und Maßnahmen, mit denen Betroffene versuchen, ihre Beschwerden zu lindern. Manche ändern ihre Ernährung, andere versuchen, beruflichen oder privaten Stress abzubauen. Viele wenden Quellmittel wie Ballaststoff-Präparate oder krampflösende Medikamente (Spasmolytika) an. Auch komplementärmedizinische Therapien wie zum Beispiel Pfefferminzöl werden oft eingesetzt.“* [7] Somit ist jeder RDS-O-Patient auf eine individuelle symptomorientierte Behandlung angewiesen.

Um Linaclotid dennoch möglichst präzise mit der individuellen symptomorientierten Behandlung vergleichen zu können, soll im Folgenden konkretisiert werden, welche einzelnen Therapien bei welchen Symptomen innerhalb von RDS-O angewandt werden können. Hierfür wird auf die zum Nachweis des Zusatznutzens in Modul 4 dargestellten randomisierten klinischen Studien (RCT) zurückgegriffen [8-10]. Bezeichnend für die Schwere der Erkrankung und die Schwierigkeit der Heilung ist, dass die beobachteten Patienten durchschnittlich seit 13 Jahren an einem mittelschweren bis schweren RDS-O litten [11].

Die zugrunde gelegten Studien wurden in den USA durchgeführt, weshalb die Anforderungen der dortigen Food and Drug Administration (FDA) für das Design der Studien maßgebend waren. In der Guideline der FDA heißt es, dass die Studienteilnehmer die Rom-Kriterien erfüllen müssen, welche von der Rome Foundation und der American Gastroenterological Association (AGA) stetig weiterentwickelt werden [12]. Nach AGA soll eine therapeutische Behandlung des RDS mit einer Ernährungsumstellung begonnen werden [13]. Da dieselben RCTs auch für die Zulassung in Europa herangezogen wurden, wurden auch die Kriterien der European Medicines Agency (EMA) berücksichtigt. Diese formuliert als eine Bedingung für Studien in der Indikation RDS, dass Lebensstil und diätische Maßnahmen zur Behandlung dieser Erkrankung vorab stabilisiert und während der Dauer der klinischen Studie beibehalten werden sollen. Weiterhin führt die EMA an, dass pharmakologische Optionen normalerweise nicht empfohlen sind, es sei denn diätische Maßnahmen haben sich als nicht effektiv erwiesen [14].

Diese Angaben implizieren, dass bei den in den Studien beobachteten Patienten immer eine Ernährungsumstellung stattgefunden hat. Somit kann für die folgende differenzierende Darstellung zunächst festgehalten werden, dass sämtliche Therapieoptionen mit einer Ernährungsumstellung verbunden waren und die vom G-BA geforderten Bedingungen der Vergleichstherapie erfüllen.

Für jedes Symptom des RDS-O war mindestens ein Arzneimittel (Arzneimittelklasse [ATC-Code] – volumenfördernde Abführmittel, Ballaststoffe [A06AC], Probiotika [QA07F90], SSRIs [N06AB], Trizyklische Antidepressiva [N06AA], andere Antidepressiva [N06AX], Entschäumer [A03AX], Anilide [N02BE], NSAIDs [M01A]) – erlaubt, falls die Einnahme bereits 30 Tage vor Studienbeginn erfolgte und während der Studie stabil weitergeführt

wurde. Anilide und NSAIDs durften nach Bedarf eingenommen werden, falls die Schmerzen nicht RDS-O-abhängig waren. Bisacodyl aus der Arzneimittelklasse der stimulierenden Laxantien konnte zusätzlich als vordefinierte, sogenannte Bedarfsmedikation eingenommen werden, falls eine Stuhlentleerung nach drei Tagen nicht erfolgen konnte. Die Patienten hatten somit die Möglichkeit, ihre individuellen RDS-O-Symptome bei Bedarf zu behandeln.

Zusammenfassend bilden die in den Studien zugänglichen Medikamente zusammen mit der Ernährungsumstellung die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ab. Dies entspricht der Behandlung des mittelschweren bis schweren Reizdarmsyndroms mit Obstipation bei Erwachsenen in Form der Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie der symptomorientierten Behandlung (Obstipation, Blähungen, Krämpfe, Schmerzen). Alle in den Studien angewandten Medikamente haben in Deutschland entweder die Zulassung für ein Symptom des RDS oder sind laut S3-Leitlinie sowie laut Gesundheitsinformation des IQWiG für die Behandlung der Symptome des RDS empfohlen [4, 5].

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Es hat ein Beratungsgespräch mit dem G-BA stattgefunden. Die in der Niederschrift beschriebene zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für das vorliegende Dossier konkretisiert wie oben erläutert.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde der Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem G-BA entnommen [1]. Zur Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden die IQWiG-Gesundheitsinformation [5, 7], die S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom [4], die Clinical Practice Guideline des NICE [6] sowie die Studienberichte der Phase-II- und Phase-III-Studien zu Linaclotid [8-10] verwendet. Zur Charakterisierung der Patientenpopulation wurden die Scientific Guidelines der EMA, der FDA sowie Informationen des AGA herangezogen [12-14]. Die Erkrankungsdauer der Patienten wurde einer Analyse von Almirall Hermal entnommen [11]. Zur Beschreibung der Indikation von Linaclotid wurden die aktuelle Fachinformation und der EPAR verwendet [2, 3].

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (2012): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2012-B-037-Linaclotid.
2. European Medicines Agency (EMA) (2012): CHMP assessment report, Constella, Procedure No. EMEA/H/C/002490.
3. Almirall Hermal GmbH (2012): Constella® 290 Mikrogramm Hartkapseln; Fachinformation. Stand: November 2012.
4. Layer P, Andresen C, Pehl C, Allescher H, Bischoff SC (2011): S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM). Stand: Oktober 2010 [Zugriff: März 2013]. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-016.html>.
5. Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen (IQWiG) (2006): Gesundheitsinformation: Merkblatt: Reizdarmsyndrom. Stand: 21.04.2011 [Zugriff: Januar 2013]. URL: <http://www.gesundheitsinformation.de/merkblatt-reizdarmsyndrom.195.de.html>.
6. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (2008): Clinical Practice guideline - Irritable bowel syndrome in adults: Diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care. Stand: September 2012 [Zugriff: April 2013]. URL: <http://guidance.nice.org.uk/CG61/Guidance/pdf/English>.
7. Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen (IQWiG) (2006): Reizdarmsyndrom-Welche der häufig eingesetzten Mittel können nachweislich helfen. Stand: 21.04.2011 [Zugriff: März 2013]. URL: <http://www.gesundheitsinformation.de/reizdarmsyndrom-welche-der-haeufig-eingesetzten-mittel-koennen.86.de.html>.
8. Diaz-Gallo C (2011): A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Trial of Linaclotide Administered Orally For 12 Weeks Followed By A 4-Week Randomized Withdrawal Period In Patients With Irritable Bowel Syndrome With Constipation. European Report (Lin-MD-31).
9. Diaz-Gallo C (2011): A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Trial of Linaclotide Administered Orally for 26 Weeks in Patients with Irritable Bowel Syndrome with Constipation. European Report (MCP-103-302).
10. Lavins BJ (2011): A Randomized, Multicenter, Double-blind, Placebo-controlled, Dose-range-finding, Parallel-design, Phase 2 Trial of Oral Linaclotide Acetate Administered to Patients with Irritable Bowel Syndrome with Constipation (MCP-103-202).
11. Almirall Hermal GmbH (2013): Dauer der RDS-Erkrankung bei den Studienteilnehmern (gepoolte Patientenpopulation der Studien MCP-103-302 + Lin-MD-31).
12. Food and Drug Administration (FDA) Center for Drug Evaluation and Research (CDER) (2012): Guidance for Industry, Irritable Bowel Syndrome — Clinical Evaluation of Drugs for Treatment.

13. American Gastroenterological Association (AGA) (2012): A Patient's Guide to Living with Irritable Bowel Syndrome. [Zugriff: März 2013]. URL: <http://www.gastro.org/patient-center/digestive-conditions/irritable-bowel-syndrome>.
14. European Medicines Agency (EMA) (2003): Points to consider on the evaluation of medicinal products for the treatment of irritable bowel syndrome. CPMP/EWP/785/97:

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Das Reizdarmsyndrom (RDS; auch Colon irritabile genannt) 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 [1]. Patienten mit einem RDS erleben sehr häufig eine spürbare Einschränkung ihrer Lebensqualität [2]. Die Lebenserwartung dieser Patienten ist gegenüber der Allgemeinbevölkerung nicht verändert.

Das Reizdarmsyndrom verursacht erhebliche direkte (Arztbesuche, Medikamente, Diagnostik, Krankenhausaufenthalte, Begleiterkrankungen) und indirekte Kosten (insbesondere Arbeitsausfälle und verminderte Produktivität während der Arbeit) [1, 3]. Bei einer Auswertung von Daten der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE-Bund) zu Arbeitsunfähigkeit bei AOK-Pflichtmitgliedern ohne Rentner wurden im Jahr 2008 insgesamt 7.301 Arbeitsunfähigkeitsfälle und 39.758 Arbeitsunfähigkeitstage von RDS-erkrankten Patienten gemeldet [4]. Außerdem wurden für das Jahr 2011 insgesamt 12.526 stationäre Krankenhausaufenthalte für die Diagnose RDS gezählt [5].

### RDS-Klassifikation und -Diagnose

Für die Klassifikation der RDS-Erkrankung und die Diagnose werden verschiedene Kriterien herangezogen. Manning beschrieb erstmals Symptome, die bei RDS-Patienten besonders häufig auftreten [6]. Auf der Basis dieser Kriterien wurden in einem Konsensusprozess die Rom-Kriterien aufgestellt und weiterentwickelt (1989 Rom-I-Kriterien [7], 1999 Rom-II-Kriterien [8], 2006 Rom-III-Kriterien [9]). Zum Vergleich sind die zwei aktuellsten Versionen dieses Kriterienkatalogs in der Tabelle 3-1 gegenübergestellt. Sie umfassen die folgenden Symptome/Beschwerdekonstellationen:

Tabelle 3-1: Symptome/Beschwerdekonstellationen bei RDS nach Rom-II- und Rom-III-Kriterien

<b>Rom-II</b>	<b>Rom-III</b>
Während der vergangenen 12 Monate über die Dauer von mindestens 12 Wochen (nicht unbedingt aufeinanderfolgend) abdominale Schmerzen oder abdominelles Unwohlsein, wobei mindestens zwei der drei folgenden Charakteristika erfüllt sind:	Für mindestens drei Tage pro Monat während der vergangenen drei Monate rezidivierende abdominale Schmerzen oder abdominale Beschwerden in Assoziation mit mindestens zwei der folgenden Faktoren:
1. Erleichterung nach der Defäkation	1. Besserung nach der Defäkation
2. Beginn in Assoziation mit einer Änderung der Stuhlfrequenz und/oder	2. Beginn in Assoziation mit einer Änderung der Stuhlfrequenz
3. Beginn in Assoziation mit einer Änderung der Stuhlkonsistenz	3. Beginn in Assoziation mit einer Änderung der Stuhlkonsistenz
Symptome, die darüber hinaus die Diagnose Reizdarmsyndrom stützen:	Symptome, die darüber hinaus die Diagnose Reizdarmsyndrom stützen:
1. abnorme Veränderung der Stuhlfrequenz (< 3 Stuhlgänge pro Woche oder > 3 Stuhlgänge pro Tag)	1. abnorme Veränderung der Stuhlfrequenz (< 3 Stuhlgänge pro Woche oder > 3 Stuhlgänge pro Tag)
2. abnorme Veränderung der Stuhlkonsistenz (hart, breiig, wässrig)	2. abnorme Veränderung der Stuhlkonsistenz (hart/klumpig oder breiig/wässrig)
3. abnorme Stuhlpassage (mühsam, gesteigerter Stuhl drang, Gefühl der inkompletten Entleerung)	3. mühsame Stuhlentleerung mit starkem Pressen
4. perianaler Schleimabgang	4. gesteigerter Stuhl drang
5. Blähungen oder Gefühl der abdominalen Distension	5. Gefühl der inkompletten Stuhlentleerung
	6. perianaler Schleimabgang
	7. Blähungen oder Gefühl der abdominalen Distension

Die Diagnose des RDS wird entsprechend der aktuellen S3-Leitlinie gestellt [1]. Es wird beschrieben, dass nur etwa 30 % der RDS-Patienten diagnostiziert werden. Die Gründe dafür sind vielfältig. Dazu zählt, dass einige Patienten glauben, ihre Symptomatik sei nicht schwer genug, andere wiederum haben sich mit ihrer Symptomatik abgefunden und damit zu leben gelernt, weshalb sie keinen Mediziner aufsuchen [10]. Die typischen das RDS charakterisierenden Symptome können auch bei anderen Erkrankungen auftreten wie z. B. Infektionen, Nahrungsmittelallergien, kolorektalem Karzinom, Ovarialtumoren und Motilitätsstörungen. Wichtig zur Sicherung der Diagnose ist daher, (insbesondere bei Vorliegen von Alarmsymptomen) relevante andere Erkrankungen auszuschließen [11, 12]. An RDS-Patienten werden daher häufig diverse unnötige Untersuchungen (z. B. Blutuntersuchungen, abdominale Bildgebung, Endoskopien) durchgeführt, bevor die Diagnose RDS-O gestellt wird.

## RDS-Subtypen

Aufgrund der jeweils vorherrschenden Symptomatik erfolgt eine Klassifizierung des RDS in die drei Subtypen RDS mit Diarrhö (RDS-D), RDS mit Obstipation (RDS-O) und RDS vom Mischtyp oder alternierenden Typ (RDS-M) [9], die alle durch Schmerzen und Veränderungen des Stuhlgangs charakterisiert sind (Tabelle 3-2). Alle drei Subtypen kommen etwa gleich häufig vor. Nach den Rom-III-Kriterien basiert die Einteilung in die RDS-Subtypen auf der Stuhlkonsistenz, die anhand der Bristol-Stuhlformenskala (Bristol Stool Form Scale – BSFS) beurteilt wird [13] (Abbildung 3-1).

Tabelle 3-2: RDS-Subtypen

RDS-D	RDS-O	RDS-M (RDS-A)
Mind. 25 % der Stuhlentleerungen weisen eine lose oder wässrige und weniger als 25 % eine harte Stuhlkonsistenz auf.	Stuhlfrequenz unter drei pro Woche oder mind. 25 % der Stuhlentleerungen weisen eine harte Stuhlkonsistenz und weniger als 25 % eine lose oder wässrige Stuhlkonsistenz auf.	Sowohl vermehrt durchfallartige wie auch harte Stühle innerhalb von Stunden/Tagen (Mischtyp) bzw. innerhalb von Wochen bis Monaten (alternierender Typ). Vorhandensein von mind. 25 % harter als auch weicher Stuhlgänge.








Type 1		Einzelne, feste Kügelchen (schwer auszuscheiden)
Type 2		Wurstartig, klumpig
Type 3		Wurstartig, mit rissiger Oberfläche
Type 4		Wurstartig, mit glatter Oberfläche
Type 5		Einzelne weiche, glattrandige Klümpchen, leicht auszuscheiden
Type 6		Einzelne weiche Klümpchen mit unregelmäßigem Rand
Type 7		Flüssig, ohne feste Bestandteile

Abbildung 3-1: Bristol Stuhlformen Skala (*Bristol Stool Form Scale – BSFS*)

Neben den abdominellen Schmerzen und der harten Stuhlkonsistenz sind Blähbeschwerden ein häufiges Symptom beim RDS-O. Blähbeschwerden sind ein Symptomkomplex aus Blähungen, Meteorismus, Flatulenz und abdomineller Distension. Im Vergleich zum RDS-D sind Blähbeschwerden beim RDS-O deutlich häufiger [14].



## RDS-Schweregrade

Der Ausschuss der Rome Foundation definierte die Schweregrade des RDS als „die vom Patienten berichtete biopsychosoziale Gesamtheit aus gastrointestinalen und extraintestinalen Symptomen, dem Grad der Beeinträchtigung und krankheitsbedingten Empfindungen und Verhaltensweisen“. Weiterhin wird die Schwere der Krankheit besonders durch psychische Faktoren beeinflusst. Ein besseres Verständnis für die Schwere des RDS ist wichtig für Kostenträger und Zulassungsbehörden, um Leitlinien zur Behandlung des RDS weiterzuentwickeln [15].

Eine Schweregradeinteilung erfolgt gemäß den medizinischen Fachgesellschaften in „leichtes“, „mittelschweres“ und „schweres“ RDS. Zwei unterschiedliche Messinstrumente werden für die Bestimmung der Schweregrade des RDS verwendet: Der *Functional Bowel Disorder Severity Index* (FBDSI) und das *Irritable Bowel Syndrome Severity Scoring System* (IBS-SSS) [16]. Der FBDSI erfasst dabei schwerpunktmäßig die Schwere der abdominalen Schmerzen der Patienten, wobei der IBS-SSS die vollständige RDS-spezifische Symptomatik erfasst. Dieser validierte Fragebogen beinhaltet die fünf klinisch relevanten Aspekte des RDS Schmerz, Distension, Darmfehlfunktion und Lebensqualität/globales Wohlfühlen [16]. Die von den Patienten empfundene Schwere der Erkrankung hängt dabei wesentlich von den Limitationen im täglichen Leben, dem Ausmaß der Einschränkung der Alltagsaktivitäten sowie krankheitsbezogener Wahrnehmung und Verhalten ab [17, 18]. Im Jahr 2011 publizierte die Rome Foundation eine Übersicht klinischer Profile, welche die Einteilung der Schwere der Krankheit erleichtern soll [15]. Basierend auf diesem Modell schätzt man die Prävalenz des RDS der verschiedenen Ausprägungen wie folgt ab: leicht: ~40 %, mittelschwer: ~35 %, schwer: ~25 %.

Tabelle 3-3: Klinische Profile der RDS-Schweregrad-Einteilung durch die Rome Foundation [15]

Klinischer Faktor	Leicht	Mittelschwer	Schwer
Geschätzte Prävalenz	40 %	35 %	25 %
Psychometrisches Korrelat	FBDSI: < 36 IBS-SSS: 75 – 175	FBDSI: 36-109 IBS-SSS: 175 – 300	FBDSI: > 110 IBS-SSS: > 300
Physiologische Faktoren	Primär Darmdysfunktion	Darmdysfunktion und ZNS-Schmerz-dysregulation	Primär ZNS-Schmerz-dysregulation
Psychosoziale Beeinträchtigungen	Keine oder leichte psychische Beeinträchtigung	Mittelschwere psychische Beeinträchtigung	Schwere psychische Beeinträchtigung, Wahrnehmung des Schmerzes als „Katastrophe“; Missbrauchshistorie
Geschlecht	Männer = Frauen	Frauen > Männer	Frauen >> Männer
Alter	Älter > Jünger	Älter = Jünger	Älter < Jünger
Abdominelle Schmerzen	leicht, sporadisch	Mittelschwer, regelmäßig	Schwer, sehr regelmäßig oder konstant
Andere Symptome	niedrig	mittel	hoch
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	gut	ausreichend	schlecht
Medizinische Versorgung/Gesundheitsleistungen/Ressourcengebrauch	0 – 1 pro Jahr	2 – 4 pro Jahr	> 5 pro Jahr
Einschränkungen der täglichen Aktivitäten	gelegentlich (0 – 15 Tage)	häufig (15 – 50 Tage)	Regelmäßig/konstant (> 50 Tage)
Arbeitsunfähigkeit	< 5 %	6-10 %	> 11 %
IBS-SSS: Irritable Bowel Syndrome – Severity Scoring System; FBDSI: Functional Bowel Disorder Severity Index			

## **Differenzierung RDS-O, chronische Obstipation und Nahrungsmittelunverträglichkeiten**

Das RDS (ICD-10 K58) ist von den klar definierten Motilitätsstörungen des unteren Gastrointestinaltrakts bzw. der chronischen Obstipation (ICD-10 K59.0) abzugrenzen. Für beide Krankheitsbilder existieren separate Leitlinien der DGVS und der DGNM [1, 19]. Die chronische Obstipation ist zu Beginn ausschließlich durch eine Obstipation ohne entsprechende Schmerzausprägung und Beschwerdesymptomatik charakterisiert. In der Folge können sich, möglicherweise durch Laxantienabusus, zusätzlich typische Symptome eines RDS einstellen, unter anderem mit Blähungen und abdominellen Schmerzen, so dass Überschneidungen mit dem obstipationsdominanten RDS möglich sind [19, 20]. Weiterhin ist das RDS von den Nahrungsmittelunverträglichkeiten (immunologisch vermittelte Nahrungsmittelallergien oder durch Enzymdefekte verursachte Nahrungsmittelintoleranzen) abzugrenzen [1].

### **Krankheitsverlauf und Prognose**

Der natürliche Verlauf des RDS wurde über fünf bis zu 13 Jahren untersucht [21-23]. Die Prognose des Reizdarmsyndroms ist abhängig von der Länge der Krankengeschichte. Patienten mit einer langen Krankengeschichte weisen eine geringere Wahrscheinlichkeit der Besserung auf. Das RDS ist bei einem Teil der Patienten spontan rückläufig, häufig aber chronisch verlaufend [21]. Eine Studie in Skandinavien untersuchte die Stabilität der RDS-Erkrankung. Nach sieben Jahren wiesen noch 55 % der Patienten eine Beschwerdekonzanz auf, 21 % zeigten eine Symptomminderung und 13 % waren beschwerdefrei [22]. Das RDS ist nicht mit der Entwicklung anderer gastrointestinaler oder anderer schwerwiegender Erkrankungen assoziiert und weist keine erhöhte Mortalität auf [21]. Oft findet sich aber eine primäre oder sekundäre psychische Komorbidität, z. B. Angststörungen und Depression [1]. Zudem ist die Lebensqualität von RDS-Patienten nachhaltig beeinträchtigt.

### **Lebensqualität**

RDS-Patienten, insbesondere mit schwerem RDS, leiden unter einer wesentlichen, häufig unterbewerteten Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL – Health Related Quality of Life) [2]. Diese Unterschätzung der Auswirkungen des RDS liegt vermutlich darin begründet, dass die Erkrankung im Allgemeinen weder mit der Notwendigkeit einer Operation noch mit einer erhöhten Mortalität einhergeht. Unter dieser Unterschätzung leiden die RDS-Patienten, da sie doch in der Ausübung ihrer täglichen Aktivitäten und in ihrer Lebensqualität starke Einschränkungen empfinden [2]. Mehrere Studien haben die Lebensqualität von Patienten mit RDS und anderen Erkrankungen verglichen. Entgegen den Erwartungen bedeutet eine RDS-Erkrankung meist eine größere Beeinträchtigung der Lebensqualität als andere chronische, schwerwiegende Erkrankungen (wie Migräne, Asthma, Diabetes mellitus Typ 2, Nierenerkrankung im Endstadium), die zum Teil lebensbedrohlich sind [24, 25]. Als Messinstrument wurden die Dimensionen des SF-36-Fragebogens verwendet.

Ein krankheitsspezifisches Instrument mit der höchsten Validität zur Darstellung der Lebensqualität bei RDS-Patienten ist der IBS-QOL-Fragebogen [26, 27]. Die Etablierung dieses krankheitsspezifischen Fragebogens ist Ausdruck der erst in den letzten Jahren entstandenen Sensibilität für die bedeutende Beeinträchtigung der Lebensqualität bei RDS-Patienten.

## **Ätiologie**

Das RDS ist eine multifaktorielle Erkrankung, deren genaue Ursachen jedoch nicht geklärt sind. Es kann in allen Altersklassen vorkommen, tritt aber bei Patienten unter 50 Jahren häufiger auf. Zudem sind Frauen doppelt so häufig betroffen wie Männer [28-30]. RDS ist in der Regel chronisch verlaufend und schließt verschiedene Krankheitsentitäten mit unterschiedlichen Pathomechanismen ein. Untersuchungen weisen darauf hin, dass dem RDS eine neurologische Störung innerhalb des enterischen Nervensystems (ENS) sowie eine gestörte Interaktion zwischen Gastrointestinaltrakt und Zentralnervensystem (ZNS) zugrunde liegen. Zu den wichtigsten pathophysiologischen Prinzipien zählen die vier folgenden [31].

### Viszerale Hypersensitivität

Zahlreiche Untersuchungen haben gezeigt, dass Patienten mit RDS eine viszerale Hypersensitivität aufweisen [32]. Unter einer viszeralen Hypersensitivität versteht man, dass Patienten Schmerzen mit einer höheren Intensität wahrnehmen, als zu erwarten ist. In Studien konnte gezeigt werden, dass RDS-Patienten die durch einen geblähten Ballon herbeigeführte Dehnung des Rektums/Kolons/Ösophagus zeitlich früher, d. h. schon bei geringeren Dehnungen, schmerzhaft als Kontrollpersonen empfanden [33-37]. Die genauen Ursachen sind bislang nicht bekannt, Eine leichte Inflammation der intestinalen Mukosa gilt als wahrscheinlich [38, 39]. Darüber hinaus scheinen einige Transmitter/Mediatoren der Mukosa eine Rolle zu spielen, die das ENS aktivieren [40]. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass RDS-Patienten erhöhte Konzentrationen von Serotonin, Histamin und Tryptase aufweisen [39, 41]. Insbesondere Proteasen, die zu einer Erhöhung der Schleimhautpermeabilität führen, könnten zu der erhöhten Schmerzempfindlichkeit in diesem Bereich führen [42].

### Störungen der intestinalen Motilität und Sekretion

Die Motilität des Gastrointestinaltrakts wird über das ENS, das in der Submukosa und der Tunika Muskularis lokalisiert ist, reguliert. Die intramuralen Neurone werden von dem vegetativen Nervensystem (Sympathikus und Parasympathikus) beeinflusst. Über afferente Neurone erfolgt eine Weiterleitung von Informationen zum ZNS. Polymodale Nozizeptoren sind für die Schmerzwahrnehmung verantwortlich. Bei RDS-Patienten wurden Störungen der Dünndarm- und Dickdarmmotilität beschrieben, ohne dass ein pathologisches Motilitätsmuster identifiziert werden konnte [43]. Die Veränderungen der Motilität beim RDS variieren zwischen RDS-D und RDS-O. Bei RDS-O ist der Transit verlangsamt, der Ruhetonus der Kolonmuskulatur erhöht und der basale Motilitätsindex (Kontraktionen pro Minute) erniedrigt [44, 45]. Sowohl RDS-D- als auch RDS-O-Patienten zeigen eine erhöhte Sekretion im Duodenum und Jejunum [46].

### Mukosales Immunsystem und Dysbiose

Das gehäufte Auftreten von RDS nach gastrointestinalen Infekten spricht für eine Immunaktivierung, die zu einer chronischen, geringgradigen mukosalen Entzündung führt [47]. Diese Entzündung, die wie oben beschrieben auch als mögliche Ursache für die viszerale Hypersensitivität gesehen wird, ist assoziiert mit einer lokal vermehrten Anzahl von Mastzellen, T- und B-Lymphozyten sowie einer erhöhten Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen. Abgesehen von der postinfektiösen Form des RDS findet sich jedoch auch unabhängig von der Anamnese eines gastrointestinalen Infektes bei RDS-Patienten eine geringgradige Entzündung. Als mögliche Ursache wird eine veränderte Mikroflora (Dysbiose) des Kolons diskutiert [48].

### Psychosoziale Faktoren

Depressive Syndrome, Angststörungen und Stressfaktoren stehen häufig in einem ursächlichen Zusammenhang zum RDS [29, 49]. 20 – 70 % der RDS-Patienten leiden an einer Depression, 20 – 50 % an Angsterkrankungen. Zudem findet sich eine Assoziation mit somatoformen Erkrankungen, posttraumatischen Belastungsstörungen und Phobien [1]. Hinsichtlich der RDS-Schweregradklassifizierung lässt sich beobachten, dass bei der milden RDS-Form zumeist keine oder nur geringe psychische Störungen vorliegen. Beim mittelschweren und schweren RDS werden häufig mittelschwere und schwere psychische Störungen beobachtet [15].

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

Linaclotid ist der erste Wirkstoff, der für die dauerhafte symptomatische Behandlung des mittelschweren bis schweren RDS-O bei Erwachsenen indiziert ist [50]. Innerhalb dieses zugelassenen Anwendungsgebietes gibt es keine Beschränkung auf spezifische Subgruppen. Das RDS kann in allen Altersklassen auftreten, in der Regel sind aber Erwachsene unter 50 Jahren deutlich häufiger betroffen [1]. Das RDS tritt bei Frauen etwa doppelt so häufig wie bei Männern auf. In Tabelle 3-3 ist die Einteilung der RDS-O-Patienten in Schweregrade und die Charakterisierung der Zielpopulation dargestellt.

#### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Aufgrund des hohen Leidensdrucks werden therapeutische Schritte in der Regel bereits bei der ersten Vorstellung des Patienten eingeleitet [20]. Allerdings gestaltet sich die Therapie des RDS aufgrund der Symptomvielfalt des Krankheitsbildes, der damit zusammenhängenden unzureichenden wissenschaftlichen Kenntnisse über die Pathophysiologie sowie eines Mangels an umfassenden Daten aus klinischen Prüfungen als sehr schwierig. Bisher gibt es für die Behandlung des RDS keine sicher begründete Therapieoption und damit auch keine

gesicherte Standardtherapie, welche die Gesamtheit der Symptome des RDS umfasst. Die Behandlung des RDS umfasst gemäß der S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom allgemeine symptomunabhängige Verfahren sowie die gezielte symptomorientierte Therapie [1]. Insgesamt hat die Behandlung damit einen probatorischen, stark individuellen Charakter und erfolgt symptomorientiert [1].

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 bis Normalisierung der Lebensqualität. Der Behandlungserfolg wird anhand subjektiver Kriterien des Patienten bewertet.

Zu den nichtmedikamentösen, allgemeinen Verfahren zählt neben den Ernährungsempfehlungen auch die „kleine Psychotherapie“ als abgestufte psychotherapeutische Intervention auf haus- und fachärztlicher Ebene, in der Strategien für eine quantitative und qualitative Reduktion emotionaler Belastungssituationen, ggf. auch im Rahmen einer Verhaltenstherapie, entwickelt werden [1, 20]. Nach 12 Monaten anhaltender RDS-Symptome soll eine solche Therapie in Betracht gezogen werden [51].

Diätetische Maßnahmen können zur Linderung von Schmerzen und Meteorismus beitragen, eine ballaststoffreiche Kost führt allerdings bei vielen Patienten zu einer Verstärkung der Symptome [20]. Allgemein gibt es keine ernährungsbezogenen Empfehlungen zur Prävention und Therapie des RDS und keine einheitlichen Empfehlungen für alle RDS-Patienten. Individuelle Ernährungsstrategien sind hauptsächlich erfolgreich bei Nahrungsmittelunverträglichkeiten, die vom RDS abzugrenzen sind [1]. Bisher ist unklar, ob Ernährungsfaktoren bei der Entstehung von RDS überhaupt eine Rolle spielen und inwieweit ernährungsmedizinische Maßnahmen sinnvoller Bestandteil eines Therapiekonzepts für RDS-Patienten sein können [1, 52].

Es ist ein grundlegender medizinischer Standard, dass die Auswahl von Arzneimitteln (möglichst) auf deren wissenschaftlich nachgewiesener Wirksamkeit beruht. Für das RDS gibt es allerdings nur sehr wenige zugelassene Arzneimittel, speziell für die Indikation RDS-O kein einziges. Von den wenigen Arzneimitteln zur Behandlung des RDS zeigen wiederum nur einzelne bei einzelnen Patienten eine zufriedenstellende Wirksamkeit [1, 52]. Dies bedingt, dass häufig verschiedene Arzneimittel, die jeweils für die Behandlung eines spezifischen Symptoms der Krankheit zugelassen sind, für die Therapie des RDS-O kombiniert werden. Arzneimittelgruppen, die in Anlehnung an die aktuelle S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom oder an die Gesundheitsinformation des IQWiG speziell für die Therapie der einzelnen Symptome des RDS-O eingesetzt werden, sind u. a. wasserlösliche Ballaststoffe, osmotische Laxantien, Probiotika, Phytopharmaka und Spasmolytika. Insgesamt besitzen aber alle diese Therapieoptionen in Bezug auf den umfassenden Symptomkomplex des RDS-O eine schlechte Evidenzlage, weisen jedoch für Einzelsymptome zum Teil eine bessere Evidenz auf [1, 52]. Vgl. hierzu im Überblick die Tabelle 3-4.

Insbesondere bei den Symptomen Schmerz und Blähungen zeigen die bisherigen therapeutischen Ansätze nur eine begrenzte Wirksamkeit [21, 53]. Zudem führen insbesondere Spasmolytika gelegentlich zu unerwünschten Wirkungen wie Mundtrockenheit, Schwindel und einer verschwommenen Sicht. Bei RDS-O-Patienten, die in Bezug auf das

Symptom Schmerz therapierefraktär sind oder psychischen Komorbiditäten (Angststörungen, Depressionen) aufweisen, werden auch Antidepressiva aus der Gruppe der selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) zulassungsüberschreitend eingesetzt [1]. Bei den beiden zuletzt genannten Patientengruppen soll ggf. eine Psychotherapie veranlasst und in ein Therapiekonzept integriert werden [1]. Das NICE empfiehlt eine Psychotherapie bereits nach 12 Monaten anhaltender RDS-Symptomatik [51]. Eine Psychotherapie zeigt eine Wirkung sowohl auf die gastrointestinalen Symptome als auch auf die psychische Komorbidität und die Lebensqualität [54, 55]. Empfohlene Verfahren sind die darmbezogene Hypnose oder eine kognitive Verhaltenstherapie [52].

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass es kaum Evidenz für die Wirksamkeit der bisher verfügbaren Arzneimittel gibt, dass es bisher keine Medikamente gibt, die speziell für RDS-O zugelassen sind, und dass insbesondere Arzneimittel fehlen, welche mehrere Symptome, insbesondere Schmerzen und die Regulation der Darmfunktion, gleichzeitig behandeln. Aus dieser Situation resultiert eine hohe Unzufriedenheit der Patienten, insbesondere vor dem Hintergrund des chronischen Verlaufs der Erkrankung und der starken Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität durch RDS-O. Es besteht damit grundsätzlich ein hoher Bedarf an effektiveren Therapieansätzen, die wirksam und dauerhaft die spezifischen Symptome von RDS-O lindern, ohne die Lebensqualität der Patienten zusätzlich durch Nebenwirkungen zu beeinträchtigen.

Die Behandlung mit dem Guanylatzyklase-C(GC-C)-Agonisten Linaclotid (Constella®) zeigte in den durchgeführten Zulassungsstudien (siehe Modul 4) einen langfristigen klinisch relevanten Nutzen bei Patienten mit RDS-O und wirkte sich damit äußerst positiv auf die Lebensqualität dieser Patienten aus. Somit ist Constella® das erste zugelassene, spezifische Arzneimittel für eine effektive Dauertherapie des RDS-O, dessen besondere Stärke darin besteht, dass es aufgrund seines dualen Wirkmechanismus gleichzeitig die Symptome Schmerz, Obstipation sowie weitere RDS-O-Symptome lindert.

Tabelle 3-4: Zugelassene Arzneimittel sowie nichtmedikamentöse Verfahren zur Behandlung der einzelnen Symptome des RDS-O

Arzneimittel- klasse/Therapieform	Wirkstoff/Maßnahme	Behandeltes Symptom	Evidenz
Ärztliche Beratung	Ernährungsumstellung gem. ärztlicher Beratung	Gesamter Symptomkomplex	Keine einheitliche Ernährungsempfehlung, aber zahlreiche, individuelle symptombezogene Ernährungsempfehlungen (für Subgruppen des RDS evidenzbasierte Empfehlungen) [1]. Auch das IQWiG spricht sich nicht für eine einheitliche Ernährungsempfehlung aus [52].
Lösliche Ballaststoffe	Ispaghula (Flohsamen)	Obstipation	Niedrige Studienqualität vieler Studien (u. a. kleine Patientenzahlen). Zudem ist der Anteil der Patienten mit RDS-O in den Studien unterschiedlich hoch oder es ist keine Subtypenspezifizierung erfolgt [1]. Das IQWiG zitiert Studien, wo eine Linderung des RDS um 10 % erreicht wurde [52]
Stimulierende Laxantien	Bisacodyl	Obstipation	Mehrere Studien belegen die Wirksamkeit von Bisacodyl zur Linderung des Symptoms Obstipation, jedoch werden krampfartige Bauchschmerzen als Nebenwirkung berichtet [1].
Phytotherapie	Pfefferminzöl + Kümmelöl	Krämpfe Blähungen	Mehrere Metaanalysen belegen eine Wirkung für Spasmolytika in der Therapie des Reizdarmsyndroms. In diesen Metaanalysen wurden meist unterschiedliche Spasmolytika bewertet [1]. Laut IQWiG ist eine kurzfristige Wirksamkeit nachgewiesen, jedoch ist aufgrund der Verabreichungsform während der Studien (magenresistente Hartkapsel) die Wirksamkeit von Ölen unklar [52].
Probiotika	Symbioflor (E. coli) Bifidobakterien Lactobacillus	Blähungen	Es liegen mehrere positive Metaanalysen zur RDS-Therapie vor. Allerdings sind in diese Studien eine Vielzahl verschiedener Therapien mit diversen Bakterienarten, Multispezies-therapien sowie verschiedenste Bakteriendosierungen eingegangen, was die Bewertung beeinträchtigt und zur Abstufung der Stärke der Empfehlung geführt hat. Außerdem fehlt in fast allen Studien eine Responderdefinition, wie sie für moderne Arzneimittelprüfungen verlangt wird und bei chemisch definierten Substanzen verwendet wurde [1]. Laut IQWiG können bei manchen Patienten Probiotika RDS-Beschwerden lindern (10-20 %) [52]. Allerdings ist für eine klare Aussage eine höhere Studienqualität erforderlich.
Analgetika	Paracetamol	Schmerzen	In Kombination mit Butylscopolamin (s. u.) [1]



Arzneimittel- klasse/Therap ieform	Wirkstoff/Maßnahme	Behandeltes Symptom	Evidenz
	Ibuprofen	Schmerzen	Laut G-BA-Beratungsgespräch ist die zweckmäßige Vergleichstherapie für Linaclotid die symptomorientierte Behandlung des RDS-O [56]. Ibuprofen ist indiziert für das Symptom Schmerzen.
Trizyklische Antidepressiva	Amitriptylin, Imipramin	Schmerzen	Trizyklische Antidepressiva können zulassungsüberschreitend eingesetzt werden und sind laut IQWiG bei einzelnen Patienten wirksam, da sie vor allem Schmerzen lindern können [52]. Allerdings ist das Nebenwirkungsprofil erhöht.
SSRI	Fluoxetin, Paroxetin	Schmerzen	SSRI können bei therapierefraktärem RDS-O, insbesondere bei im Vordergrund stehenden Schmerzen und/oder psychischer Komorbidität, versucht werden [1, 52]. Allerdings ist das Nebenwirkungsprofil erhöht.
Osmotische Laxantien	Macrogol	Obstipation	Bezüglich Laxantien gibt es nur Untersuchungen zur Therapie der chronischen Obstipation. Die typischen Nebenwirkungen z. B. in Form von Blähungen bei Laktulose oder krampfartige Bauchschmerzen bei den stimulierenden Laxantien können nach diesen Studien zur Verschlechterung der Begleitsymptomatik der Patienten mit RDS-O führen [1].
Prokinetika/ Sekretagoga	Prucaloprid	Obstipation	Mehrere Placebo kontrollierte Studien mit Wirkungsnachweis bei chronischer Obstipation, keine Studien zu RDS-O [1]. Laut IQWiG weiß man jedoch noch nicht genug über das Nebenwirkungsprofil, da es erst seit 2009 zugelassen ist [52].
Pflanzen- wirkstoff- kombination	STW-5 (neun Pflanzenextrakte)	Krämpfe	Es liegt eine deutsche Multicenterstudie zur Effektivität beim RDS vor. In dieser Studie wurden auch RDS-O-Patienten mit eingeschlossen. Eine getrennte Analyse für die Patienten mit RDS-O erfolgte nicht [1].
Spasmolytika	Butylscopolaminbromid	Krämpfe	Butylscopolamin ( $\pm$ Paracetamol) wurde in einer Placebo kontrollierten Multicenterstudie in Deutschland ( $\approx$ 20 % RDS-O; RDS-Definition nicht nach etablierten Studienkriterien) untersucht. Signifikant bessere Wirksamkeit als Placebo („global response“), wobei jedoch keine statistische Auswertung bzgl. der Patienten mit RDS-O bzw. des Symptoms Obstipation erfolgte [1]. Laut IQWiG bestehen Hinweise, dass dieses Spasmolytikum bei RDS wirksam sein kann [52].

Arzneimittel- klasse/Therap ieform	Wirkstoff/Maßnahme	Behandeltes Symptom	Evidenz
	Mebeverin	Krämpfe	In Beobachtungsstudien wird ein Ansprechen auf Mebeverin beim RDS in bis zu 70 % der Fälle sowie in Vergleichsstudien mit chemisch differenten Spasmolytika eine vergleichbare Effektivität angegeben. In der einzigen Placebo kontrollierten Studie mit sehr kleiner Fallzahl war Mebeverin nicht wirksamer als Placebo [1]. Laut IQWiG besteht kein Nachweis für einen Nutzen bei RDS [52].
Psychotherapie	Verhaltenstherapie	Gesamter Symptomkompl ex	Systematische Reviews und Metaanalysen bestätigen, dass Psychotherapien für RDS-Patienten mit komorbiden psychischen Störungen sowie für Patienten, die nicht auf die herkömmlichen medikamentösen Therapien ansprechen („Second Line“), geeignet sind [1]. Laut IQWiG ist zwar die Datenlage für psychologische Maßnahmen gering, jedoch ist eine Wirksamkeit nicht auszuschließen [52].

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland an. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt erfolgen. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Das RDS gehört zu den häufigsten gastroenterologischen Krankheitsbildern und zeichnet sich durch eine hohe Prävalenz aus. Die in der Literatur auffindbaren Angaben zur Prävalenz und Inzidenz des RDS beruhen überwiegend auf in der Allgemeinbevölkerung postalisch erhobenen Daten (Community Based Samples). Aufgrund der im Laufe der Zeit veränderten Diagnose- und Klassifikationskriterien [6-9], aber auch weil RDS trotz der starken Beeinträchtigung der Lebensqualität von den Betroffenen vielfach als eine Art Alltagsleiden, nicht als eine wirkliche Erkrankung wahrgenommen wird, sind die epidemiologischen Daten sehr variabel und zudem abhängig davon, ob Betroffene zum Arzt gegangen sind und die Diagnose von diesem gestellt wurde, oder ob sie eine Selbsteinschätzung der Patienten darstellt. Nur ca. 30 % der RDS-Patienten konsultieren überhaupt einen Arzt [57]. Nach Choung und Locke 2011 liegt in Europa und Nordamerika die Prävalenz bei etwa 5 bis 15 % [58].

Eine europäische Studie von Hungin *et al.* über acht Länder ergab 2003 eine Gesamtprävalenz von 11,5 %, wobei die Prävalenz mit einer gesicherten RDS-Diagnose bei 4,8 % lag [10]. Die Prävalenzen in den einzelnen Ländern sind in Tabelle 3-5 aufgeführt.

Tabelle 3-5: Gesamtprävalenz RDS und formal diagnostizierte RDS-Fälle in Europa [10]

	Prävalenz (in %)	
	gesamt	diagnostiziert
Europa	9,6	4,8
Italien	12	11,5
Vereinigtes Königreich	12	6,7
Frankreich	11,3	3,2
Schweiz	8,4	2,8
Niederlande	6,2	2,7
Spanien	7,3	2,6
Belgien	6,7	2,4
Deutschland	7,4	1,7

N = 41.984 befragte Personen ab 18 Jahren

Die Gesamtprävalenz nach Geschlecht und Alter war 7,1 % bei Männern und 12 % bei Frauen sowie 12,2 % in der Altersklasse 18 bis 34 Jahre, 9,9 % in der Altersklasse 35 bis 54 Jahre und 7 % in der Altersklasse über 55 Jahre. Unterschiedliche Angaben gab es hinsichtlich des Anteils der diagnostizierten RDS-Subtypen unter Verwendung der Rom-II-Kriterien bzw. der individuellen Einschätzung der RDS-Patienten, wie Tabelle 3-6 verdeutlicht.

Tabelle 3-6: Häufigkeiten von RDS-Subtypen

	Diagnose nach Rom-II-Kriterien [10]	Individuelle Einschätzung des Patienten [10]	Med. Fachgesellschaften [1]
RDS-O	16 %	34 %	1/3
RDS-D	21 %	27 %	1/3
RDS-M/RDS-A	63 %	21 %	1/3

Die Angaben zur Prävalenz, die sich in der deutschen S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom befinden, ähneln denen, die die Studie von Hungin *et al.* für Deutschland lieferte. Die Angaben beruhen auf der Analyse von 37 epidemiologischen Studien und sind nach unterschiedlichen Diagnosekriterien erhoben. Nach Manning liegt die Prävalenz für ein diagnostiziertes RDS zwischen 2,5 und 25 %, des nach Rom-I-Kriterien diagnostizierten zwischen 5,5 und 13,6 % und des nach Rom-II-Kriterien diagnostizierten RDS zwischen 2,5 und 19 % [1]. Die gepoolte Prävalenz liegt bei 7 %, wobei sich dieser Wert auf die nordamerikanische Population bezieht. Die Prävalenz der RDS-Subgruppen ist unklar, da die in der Leitlinie referierten Studien nicht zwischen den einzelnen Subtypen RDS-D, RDS-O und RDS-M unterschieden haben. Nach Angaben der medizinischen Fachgesellschaften liegt die Häufigkeit der Subtypen bei jeweils einem Drittel (Tabelle 3-6). Frauen sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer. Was die Verteilung der Schweregrade angeht, leiden nach

der Rome-Foundation etwa 40 % der Patienten an einem milden, 35 % an einem mittelschwerem und 25 % an einem schweren RDS [15].

Nach Aussage der Leitlinienautoren gibt es nur geringe Unterschiede in der RDS-Inzidenz in verschiedenen Ländern [1], es werden aber keine konkreten Angaben zur Inzidenz gemacht.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Aufgrund der sich über die Jahre verändernden RDS-Diagnose- und Klassifikationskriterien [6-9] gibt es kaum verlässliche epidemiologische Daten. Entsprechend können keine Aussagen zu Änderungen der Prävalenz und Inzidenz des RDS gemacht werden. Es liegen keine Hinweise dafür vor, dass Veränderungen der Häufigkeit des Auftretens des RDS bzw. RDS-O innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation).*

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation</b>
Linaclotid (Constella®) (gesamt)	821.423

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.*

#### Berechnung der Zielpopulation

Linaclotid ist für die symptomatische Behandlung des mittelschweren bis schweren Reizdarmsyndroms mit Obstipation bei Erwachsenen zugelassen. Es wurde 2012 eine Gesamtzahl von 69.716.066 GKV-Versicherten erhoben, davon waren 8.902.018 Personen unter 15 Jahren und 3.563.239 Personen zwischen 15 und unter 20 Jahren. Wenn man von einer gleichmäßigen Verteilung der Versicherten auf die Lebensjahre ausgeht, ergibt sich ein Anteil der GKV-Versicherten von 2.137.943, die bei 15 bis unter 18 Jahren liegt. Demnach waren 2012 insgesamt 11.039.961 Einwohner unter 18 Jahren in der GKV versichert, womit der GKV-Anteil der Erwachsenen bei etwa 84,16 % liegt. Somit sind insgesamt 58.673.041 Erwachsene in Deutschland GKV-versichert (Informationsstand 01.07.2012) [59]. Die Prävalenz des RDS in Deutschland wurde bei über 18-Jährigen unabhängig vom Geschlecht mit etwa 7 % beziffert [1]. Es wird angenommen, dass diese Rate der Gesamtbevölkerung auf die der GKV-Versicherten übertragen werden kann. Damit wären 4.107.112 Personen der genannten Population von einem RDS betroffen. Der Subtyp RDS-O wird mit einem Anteil

von einem Drittel aller RDS-Typen angegeben. In der genannten Population sind entsprechend rund 1.369.037 Personen an einem RDS-O erkrankt. Nach Angaben der Rome-Foundation sind etwa 60 % der RDS-Patienten von einem mittelschweren bis schweren RDS betroffen. Dies ergibt bezogen auf die GKV-Versicherten in Deutschland eine Zielpopulation von rund 821.423 Personen.

### 3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Linaclotid (Constella®) + individuelle symptomorientierte Behandlung (Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie die symptomorientierte Behandlung von Obstipation, Blähungen, Krämpfen, Schmerzen)	Responder (Patienten, die auf eine vierwöchige Linaclotid-Therapie ansprechen und von einer deutlichen Verbesserung der RDS-O-Symptomatik berichten)	beträchtlich	312.141 – 447.675
Linaclotid (Constella®) + individuelle symptomorientierte Behandlung (Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie die symptomorientierte Behandlung von Obstipation, Blähungen, Krämpfen, Schmerzen)	Non-Responder (Patienten, die nach vierwöchiger Linaclotid-Therapie nicht von einer Verbesserung der RDS-O-Symptomatik berichten. Nach FI ist hier die Therapie mit Linaclotid zu beenden.)	keinen	373.748 – 509.282

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Patienten, für die ein therapeutisch beträchtlicher Zusatznutzen besteht, werden als Responder definiert. Die Responderrate wurde unter Berücksichtigung der primären Endpunkte (pEP),

die in den relevanten klinischen Phase-III-Studien zu Linaclotid erhoben wurden, ermittelt. Diese Endpunkte waren die „Ansprechrate hinsichtlich abdomineller Schmerzen und Beschwerden nach 12 Wochen“ (pEP-1) und die „Ansprechrate bezogen auf den Grad der Verbesserung der RDS-Symptome“ nach 12 Wochen (pEP-2). Ein pEP-1-Responder war ein Patient, der eine mindestens 30 %-ige Besserung während mindestens 50 % (6 von 12 Wochen bzw. 13 von 26 Wochen) der Behandlungsphase verspürte [50]. Als pEP-2-Responder wurde ein Patient definiert, der während mindestens 50 % (6 von 12 Wochen bzw. 13 von 26 Wochen) der Behandlungsphase eine erhebliche oder vollständige Besserung seiner RDS-Symptome verspürte. Bei diesen Patienten kann von einem therapeutisch beträchtlichen Zusatznutzen gesprochen werden. Unter Berücksichtigung der oben genannten Definitionen gab es im Mittel 54,5 % pEP-1-Responder und 38 % pEP-2-Responder [50], was als Spanne der Responderrate definiert wurde. Laut Fachinformation ist die Therapie mit Linaclotid nach vier Wochen zu beenden, falls keine Besserung der RDS-O-Symptomatik eintritt. Unter Berücksichtigung der Responderrate ergibt sich eine Non-Responderrate von 45,5 % bis 62 %. Zur Berechnung der Zahl der Patienten mit therapeutisch beträchtlichen Zusatznutzen in Bezug auf die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wurden die ermittelten Responderraten angewendet und die entsprechenden Prozentanteile auf die Anzahl der erwachsenen GKV-Versicherten bezogen.

### 3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Es wurde eine Literaturrecherche nach Publikationen und Leitlinien zur Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation [1-50], zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung [1, 20, 51-56] sowie zur Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung [1, 6-10, 15, 50, 57-59] im zugelassenen Anwendungsgebiet durchgeführt und die Ergebnisse der unterschiedlichen Publikationen wiedergegeben.

### 3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

*Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).*

1. Layer P, Andresen C, Pehl C, Allescher H, Bischoff SC (2011): S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM). Stand: Oktober 2010 [Zugriff: März 2013]. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-016.html>.
2. Mönnikes H (2011): Quality of life in patients with irritable bowel syndrome. Journal of clinical gastroenterology; 45 Suppl:S98-101.

3. Longstreth GF, Wilson A, Knight K, Wong J, Chiou CF, Barghout V, et al. (2003): Irritable bowel syndrome, health care use, and costs: a U.S. managed care perspective. *The American journal of gastroenterology*; 98(3):600-7.
4. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (G-BE-Bund) (2008): Arbeitsunfähigkeit bei AOK-Pflichtmitgliedern ohne Rentner. [Zugriff: 08.03.2013]. URL: [www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd\\_init?gbe.isgbetol/xs\\_start\\_neu/&p\\_aid=i&p\\_aid=63022164&nummer=683&p\\_sprache=D&p\\_indsp=-&p\\_aid=74752960](http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=63022164&nummer=683&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=74752960).
5. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE-Bund) (2011): Diagnosedaten der Krankenhäuser (Eckdaten der vollstationären Patienten und Patientinnen) zu Reizdarmsyndrom. [Zugriff: URL: [http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc\\_abr\\_test\\_logon?p\\_uid=gast&p\\_aid=4711&p\\_knoten=VR&p\\_sprache=D&p\\_suchstring=reizdarmsyndrom](http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gast&p_aid=4711&p_knoten=VR&p_sprache=D&p_suchstring=reizdarmsyndrom)].
6. Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, Morris AF (1978): Towards positive diagnosis of the irritable bowel. *British medical journal*; 2(6138):653-4.
7. Thompson W. G. DG, Drossman DA (1989): Irritable Bowel Syndrome: Guidelines for the Diagnosis. *Gastroenterology International*; 2(2):92-5.
8. Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Muller-Lissner SA (1999): Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut*; 45 Suppl 2:II43-7.
9. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC (2006): Functional bowel disorders. *Gastroenterology*; 130(5):1480-91.
10. Hungin AP, Whorwell PJ, Tack J, Mearin F (2003): The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40,000 subjects. *Alimentary pharmacology & therapeutics*; 17(5):643-50.
11. Spiegel BM, Farid M, Esrailian E, Talley J, Chang L (2010): Is irritable bowel syndrome a diagnosis of exclusion?: a survey of primary care providers, gastroenterologists, and IBS experts. *The American journal of gastroenterology*; 105(4):848-58.
12. Gunnarsson J, Simren M (2008): Efficient diagnosis of suspected functional bowel disorders. *Nature clinical practice Gastroenterology & hepatology*; 5(9):498-507.
13. Lewis SJ, Heaton KW (1997): Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scandinavian journal of gastroenterology*; 32(9):920-4.
14. Talley NJ, Dennis EH, Schettler-Duncan VA, Lacy BE, Olden KW, Crowell MD (2003): Overlapping upper and lower gastrointestinal symptoms in irritable bowel syndrome patients with constipation or diarrhea. *The American journal of gastroenterology*; 98(11):2454-9.
15. Drossman DA, Chang L, Bellamy N, Gallo-Torres HE, Lembo A, Mearin F, et al. (2011): Severity in irritable bowel syndrome: a Rome Foundation Working Team report. *The American journal of gastroenterology*; 106(10):1749-59; quiz 60.
16. Francis CY, Morris J, Whorwell PJ (1997): The irritable bowel severity scoring system: a simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress. *Alimentary pharmacology & therapeutics*; 11(2):395-402.
17. Hahn BA, Kirchdoerfer LJ, Fullerton S, Mayer E (1997): Patient-perceived severity of irritable bowel syndrome in relation to symptoms, health resource utilization and quality of life. *Alimentary pharmacology & therapeutics*; 11(3):553-9.

18. Drossman D, Morris CB, Hu Y, Toner BB, Diamant N, Whitehead WE, et al. (2007): Characterization of health related quality of life (HRQOL) for patients with functional bowel disorder (FBD) and its response to treatment. *The American journal of gastroenterology*; 102(7):1442-53.
19. Keller J, Wedel T, Seidl H, Kreis ME, Andresen V (2011): S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM) zu Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie intestinaler Motilitätsstörungen. Stand: September 2010 [Zugriff: März 2013]. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/021-018.html>
20. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2010): Dyspepsie und Reizdarmsyndrom. [Zugriff: Juni 2012]. URL: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/index.html>.
21. Spiller R, Aziz Q, Creed F, Emmanuel A, Houghton L, Hungin P, et al. (2007): Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. *Gut*; 56(12):1770-98.
22. Agreus L, Svardsudd K, Talley NJ, Jones MP, Tibblin G (2001): Natural history of gastroesophageal reflux disease and functional abdominal disorders: a population-based study. *The American journal of gastroenterology*; 96(10):2905-14.
23. Ford AC, Forman D, Bailey AG, Axon AT, Moayyedi P (2008): Irritable bowel syndrome: a 10-yr natural history of symptoms and factors that influence consultation behavior. *The American journal of gastroenterology*; 103(5):1229-39; quiz 40.
24. Frank L, Kleinman L, Rentz A, Ciesla G, Kim JJ, Zacker C (2002): Health-related quality of life associated with irritable bowel syndrome: comparison with other chronic diseases. *Clinical therapeutics*; 24(4):675-89; discussion 4.
25. Gralnek IM, Hays RD, Kilbourne A, Naliboff B, Mayer EA (2000): The impact of irritable bowel syndrome on health-related quality of life. *Gastroenterology*; 119(3):654-60.
26. Chassany O, Marquis P, Scherrer B, Read NW, Finger T, Bergmann JF, et al. (1999): Validation of a specific quality of life questionnaire for functional digestive disorders. *Gut*; 44(4):527-33.
27. Borgaonkar MR, Irvine EJ (2000): Quality of life measurement in gastrointestinal and liver disorders. *Gut*; 47(3):444-54.
28. Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, Schiller LR, Schoenfeld PS, Spiegel BM, et al. (2009): An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *The American journal of gastroenterology*; 104 Suppl 1:S1-35.
29. Quigley EM, Bytzer P, Jones R, Mearin F (2006): Irritable bowel syndrome: the burden and unmet needs in Europe. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*; 38(10):717-23.
30. Wilson S, Roberts L, Roalfe A, Bridge P, Singh S (2004): Prevalence of irritable bowel syndrome: a community survey. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*; 54(504):495-502.
31. Torii A, Toda G (2004): Management of irritable bowel syndrome. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*; 43(5):353-9.
32. Delvaux M (2002): Role of visceral sensitivity in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Gut*; 51 Suppl 1:i67-71.



33. Bouin M, Plourde V, Boivin M, Riberdy M, Lupien F, Laganier M, et al. (2002): Rectal distention testing in patients with irritable bowel syndrome: sensitivity, specificity, and predictive values of pain sensory thresholds. *Gastroenterology*; 122(7):1771-7.
34. Whitehead WE, Holtkotter B, Enck P, Hoelzl R, Holmes KD, Anthony J, et al. (1990): Tolerance for rectosigmoid distention in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*; 98(5 Pt 1):1187-92.
35. Ritchie J (1973): Pain from distension of the pelvic colon by inflating a balloon in the irritable colon syndrome. *Gut*; 14(2):125-32.
36. Whitehead WE, Crowell MD, Robinson JC, Heller BR, Schuster MM (1992): Effects of stressful life events on bowel symptoms: subjects with irritable bowel syndrome compared with subjects without bowel dysfunction. *Gut*; 33(6):825-30.
37. Mertz H, Naliboff B, Munakata J, Niazi N, Mayer EA (1995): Altered rectal perception is a biological marker of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*; 109(1):40-52.
38. Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP, Hebden JM, Wright T, Skinner M, et al. (2000): Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute *Campylobacter* enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut*; 47(6):804-11.
39. Barbara G, Wang B, Stanghellini V, de Giorgio R, Cremon C, Di Nardo G, et al. (2007): Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*; 132(1):26-37.
40. Akbar A, Yiangou Y, Facer P, Walters JR, Anand P, Ghosh S (2008): Increased capsaicin receptor TRPV1-expressing sensory fibres in irritable bowel syndrome and their correlation with abdominal pain. *Gut*; 57(7):923-9.
41. Buhner S, Li Q, Vignali S, Barbara G, De Giorgio R, Stanghellini V, et al. (2009): Activation of human enteric neurons by supernatants of colonic biopsy specimens from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*; 137(4):1425-34.
42. Cenac N, Andrews CN, Holzhausen M, Chapman K, Cottrell G, Andrade-Gordon P, et al. (2007): Role for protease activity in visceral pain in irritable bowel syndrome. *The Journal of clinical investigation*; 117(3):636-47.
43. Gunnarsson J, Simren M (2009): Peripheral factors in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*; 41(11):788-93.
44. Manabe N, Wong BS, Camilleri M, Burton D, McKinzie S, Zinsmeister AR (2010): Lower functional gastrointestinal disorders: evidence of abnormal colonic transit in a 287 patient cohort. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*; 22(3):293-e82.
45. Kanazawa M, Palsson OS, Thiwan SI, Turner MJ, van Tilburg MA, Gangarosa LM, et al. (2008): Contributions of pain sensitivity and colonic motility to IBS symptom severity and predominant bowel habits. *The American journal of gastroenterology*; 103(10):2550-61.
46. Larsson MH, Simren M, Thomas EA, Bornstein JC, Lindstrom E, Sjøvall H (2007): Elevated motility-related transmucosal potential difference in the upper small intestine in the irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*; 19(10):812-20.

47. Spiller R, Garsed K (2009): Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*; 136(6):1979-88.
48. Collins SM, Denou E, Verdu EF, Bercik P (2009): The putative role of the intestinal microbiota in the irritable bowel syndrome. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*; 41(12):850-3.
49. Chang L (2004): Review article: epidemiology and quality of life in functional gastrointestinal disorders. *Alimentary pharmacology & therapeutics*; 20 Suppl 7:31-9.
50. Almirall Hermal GmbH (2012): Constella® 290 Mikrogramm Hartkapseln; Fachinformation. Stand: November 2012.
51. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (2008): Clinical Practice guideline - Irritable bowel syndrome in adults: Diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care. Stand: September 2012 [Zugriff: April 2013]. URL: <http://guidance.nice.org.uk/CG61/Guidance/pdf/English>.
52. Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen (IQWiG) (2006): Gesundheitsinformation: Merkblatt: Reizdarmsyndrom. Stand: 21.04.2011 [Zugriff: Januar 2013]. URL: <http://www.gesundheitsinformation.de/merkblatt-reizdarmsyndrom.195.de.html>.
53. Tarpila S (2008): Funktionelle Darmstörungen und Reizdarmsyndrom (Colon irritabile). *EbM-Guidelines: Susanne Rabady, Ilkka Kunnamo, Andreas Sönnichsen*. [Zugriff: Mai 2012]. URL: [www.ebm-guidelines.com](http://www.ebm-guidelines.com)
54. Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS, Quigley EM, Moayyedi P (2009): Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gut*; 58(3):367-78.
55. Lackner JM, Jaccard J, Krasner SS, Katz LA, Gudleski GD, Blanchard EB (2007): How does cognitive behavior therapy for irritable bowel syndrome work? A mediational analysis of a randomized clinical trial. *Gastroenterology*; 133(2):433-44.
56. Gemeinsamer Bundesausschuss (2012): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2012-B-037-Linaclotid.
57. Gilkin RJ, Jr. (2005): The spectrum of irritable bowel syndrome: A clinical review. *Clinical therapeutics*; 27(11):1696-709.
58. Choung RS, Locke GR, 3rd (2011): Epidemiology of IBS. *Gastroenterology clinics of North America*; 40(1):1-10.
59. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE-Bund) (2012): GKV-Mitglieder und Mitversicherte Familienangehörige. [Zugriff: 18.12.2012]. URL: <http://www.gbe-bund.de/>.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Um die Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung bestimmen zu können, wird zunächst die im G-BA-Beratungsgespräch bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie, von Almirall Hermal definiert als individuelle symptomorientierte Behandlung (ISB) (Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie die symptomorientierte Behandlung von Obstipation, Blähungen, Krämpfen und Schmerzen) operationalisiert. Dazu wurde ausgehend von Tabelle 3-4 hier übersichtlich dargestellt, welches der Symptome des RDS-O mit welcher Therapie bzw. welchem Wirkstoff behandelt werden kann (Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Kreuztabelle RDS-O Symptome und deren Behandlungsformen

Therapieformen der ISB	Wirkstoff/Maßnahme	Gesamt-Symptomkomplex	Obstipation	Krämpfe	Blähungen	Schmerzen
Ärztliche Beratung	Ernährungsumstellung gem. ärztlicher Beratung	X				
Lösliche Ballaststoffe	Ispaghula (Flohsamen)		X			
Stimulierende Laxantien	Bisacodyl		X			
Phytotherapie	Pfefferminz- und Kümmelöl			X	X	
Probiotika	Symbioflor				X	
	Bifidobakterien				X	
	Lactobacillus				X	
Analgetika	Paracetamol					X
	Ibuprofen					X
Antidepressiva	Amitriptylin					X
	Imipramin					X
SSRI	Fluoxetin,					X
	Paroxetin					X
Während der zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogenen Studien nicht als Medikation entsprechend ISB erlaubt, jedoch laut S3-Leitlinie [1] und IQWiG-Gesundheitsinformation [2] empfohlen:						
Osmotische Laxantien	Macrogol		X			
Prokinetika/Sekretagoga <sup>1</sup>	Prucaloprid*		X			
Pflanzenwirkstoff-Kombination	STW-5 (neun Pflanzenextrakte)			X		
Spasmolytika	Butylscopolaminbromid			X		
	Mebeverin			X		
Psychotherapie	Psychotherapie – Verhaltenstherapie**	X		(X)		X
* Nur bei Frauen anwendbar						
** Nur bei Vorliegen einer als solcher diagnostizierten somatoformen Störung						

### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behand- lungs- dauer je Behand- lung (Tage)
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Linaclotid + individuelle symptomorientierte Behandlung (ISB) (Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie die symptomorientierte Behandlung von Obstipation, Blähungen, Krämpfen, Schmerzen); siehe zweckmäßige Vergleichstherapie				
Linaclotid (Constella®) zur bestehenden ISB (Non-Responder)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Reizdarmsyndrom mit Obstipation (RDS-O)	kontinuierlich	kontinuierlich	28
Linaclotid (Constella®) zur bestehenden ISB (Responder)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Reizdarmsyndrom mit Obstipation (RDS-O)	kontinuierlich	kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
ISB (Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie die symptomorientierte Behandlung von Obstipation, Blähungen, Krämpfen, Schmerzen)				
Ernährungsumstellung nach ärztlicher Beratung	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Reizdarmsyndrom mit Obstipation (RDS-O)	pro Quartal	4	1
<i>Symptomorientierte Behandlung Obstipation</i>				
Flohsamen(schalen) (z. B. Flohsamen indisch)	Erwachsene Patienten mit Stuhlnunregelmäßigkeiten beim irritablen Kolon	kontinuierlich	kontinuierlich	365

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungs- modus</b>	<b>Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr</b>	<b>Behand- lungs- dauer je Behand- lung (Tage)</b>
Bisacodyl (z. B. BISACODYL 5 mg Dragees, Dulcolax <sup>®</sup> Dragees)	Zur Anwendung bei Obstipation	bei Bedarf bis kontinuierlich	bei Bedarf	122 – 365
<i>Symptomorientierte Behandlung Krämpfe</i>				
Pfefferminz- und Kümmelöl (z. B. Enteroplant <sup>®</sup> magensaftresistente Kapseln)	Patienten mit leichten Krämpfen im Magen-Darm-Bereich, Blähungen und Völlegefühl	kontinuierlich	kontinuierlich	365
<i>Symptomorientierte Behandlung Blähungen</i>				
Symbioflor (z.B. SYMBIOFLOR 2)	Patienten mit Indikation zur Regulierung von gastrointestinalen Störungen bzw. zur Unterstützung der Darmfunktion, z. B. bei Darmträgheit und Durchfall N)	kontinuierlich	kontinuierlich	365
Lactobacillus, Bifidobakterien (Omniflora N)		kontinuierlich	kontinuierlich	365
Pfefferminz- und Kümmelöl (z. B. Enteroplant <sup>®</sup> magensaftresistente Kapseln)	Patienten mit leichten Krämpfen im Magen-Darm-Bereich, Blähungen und Völlegefühl	kontinuierlich	kontinuierlich	365
<i>Symptomorientierte Behandlung Schmerzen</i>				
Paracetamol (z. B. DOCMORRIS Paracetamol Schmerztabletten, Paracetamol STADA <sup>®</sup> 500 mg Tabletten)	Patienten mit leichten bis mäßig starken Schmerzen und/oder Fieber.	bei Bedarf bis kontinuierlich	bei Bedarf	122 – 365
Ibuprofen (z. B. Ibuprofen-Sophien, Ibuprofen-Hemopharm 400 mg Filmtabletten)	Patienten mit leichten bis mäßig starken Schmerzen	bei Bedarf bis kontinuierlich	bei Bedarf	122 – 365
Amitriptylin (z. B. Amineurin <sup>®</sup> 100 retard Filmtabletten)	Patienten mit Indikation zu langfristiger Schmerzbehandlung im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes	kontinuierlich	kontinuierlich	365
Imipramin (z. B. Imipramin <sup>®</sup> neuraxpharm 100 mg Filmtabletten)	Patienten mit Indikation zu langfristiger Schmerzbehandlung im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes	kontinuierlich	kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- modus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behand- lungs- dauer je Behand- lung (Tage)
Fluoxetin (z. B. FLUOXETIN 40 1A Pharma Tabletten)	Off Label bei Patienten mit RDS-O	kontinuierlich	kontinuierlich	365
Paroxetin (z. B. PAROXAT 10 mg Filmtabletten)	Off Label bei Patienten mit RDS-O	kontinuierlich	kontinuierlich	365
Während der zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogenen Studien nicht als Medikation entsprechend ISB erlaubt, jedoch laut S3-Leitlinie [1] und IQWiG-Gesundheitsinformation [2] empfohlen:				
<i>Symptomorientierte Behandlung Obstipation</i>				
Macrogol (z. B. Macrogol® dura Pulver zur Herstellung einer Lösung z. Einnehmen)	Symptomatische Behandlung der Obstipation bei Erwachsenen ohne organische Funktionsstörung	bei Bedarf bis kontinuierlich	bei Bedarf	122 – 365
Prucaloprid (z. B. Resolor® 2 mg Filmtabletten)	Symptomatische Behandlung chronischer Verstopfung bei Frauen, bei denen Laxativa keine ausreichende Wirkung erzielen	kontinuierlich	kontinuierlich	365
<i>Symptomorientierte Behandlung Krämpfe</i>				
Pflanzenwirkstoffkombination (Iberogast® flüssig)	Patienten mit funktionellen und motilitätsbedingten Magen-Darm-Erkrankungen wie Reizmagen- und Reizdarmsyndrom.	kontinuierlich	kontinuierlich	365
Butylscopolaminbromid (z. B. Buscopan® Dragees)	Patienten mit leichten bis mäßig starken Spasmen des Magen-Darm-Traktes, sowie zur Behandlung spastischer Abdominalbeschwerden beim Reizdarmsyndrom	kontinuierlich	kontinuierlich	365
Mebeverin (z. B. MEBEVERIN dura 135 mg Filmtabletten)	Patienten mit Reizdarmsyndrom, d. h. abdominale Schmerzen in Verbindung mit Defäkationsstörungen sowie Meteorismus	kontinuierlich	kontinuierlich	365
Psychotherapie – Verhaltenstherapie	Patienten mit somatoformen Störungen bei Vorliegen einer psychischen Krankheit als Folge schwerer chronischer Krankheitsverläufe	Ca. 1 x wöchentlich	50	1

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Der Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels Linaclotid wurde dem aktuellen Entwurf der Fachinformation (Stand: November 2012) [3] entnommen. Zur Beschreibung des Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden wirkstoffbezogen entsprechende Fachinformationen herangezogen. Bei den jeweiligen Therapien handelt es sich um kontinuierlich anzuwendende Dauertherapien. Arzneimittel, die während der zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogenen Studien nicht als Medikation entsprechend ISB erlaubt waren, jedoch laut S3-Leitlinie [1] und IQWiG-Gesundheitsinformation [2] empfohlen sind, sind in den in Abschnitt 3.3 dargestellten Tabellen separiert aufgeführt.

Laut Fachinformation wird Constella® zur symptomatischen Behandlung des mittelschweren bis schweren Reizdarmsyndroms mit Obstipation (RDS-O) bei Erwachsenen angewendet. Die empfohlene Dosis ist eine Kapsel (290 Mikrogramm) einmal täglich. Der Behandlungsmodus ist damit als kontinuierlich anzusehen. Falls der Patient nach vier Behandlungswochen keine Besserung seiner Symptome erfahren hat, sollte er erneut untersucht und Nutzen und Risiken einer fortgesetzten Behandlung geprüft werden [3]. Patienten, die keinen Nutzen von einer Linaclotid-Therapie haben, werden als Non-Responder bezeichnet und es wird davon ausgegangen, dass sie die Therapie nur über vier Wochen erhalten. Für die Berechnung der Behandlungskosten wird im Folgenden zwischen Non-Respondern (vierwöchige Behandlung mit Linaclotid) und Respondern (kontinuierliche Behandlung mit Linaclotid) unterschieden.

Die individuelle symptomorientierte Behandlung setzt sich laut G-BA aus einer Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung und einer symptomorientierten Behandlung von Obstipation, Krämpfen, Blähungen und Schmerzen zusammen. Es handelt sich um eine individuelle Therapieform, welche jedem Patienten eine spezifische medikamentöse Behandlung seiner Symptome ermöglicht. Alle in Tabelle 3-10 dargestellten Arzneimittel sind entweder laut S3-Leitlinie [1] oder laut IQWiG-Gesundheitsinformation [2] zur Behandlung des Reizdarmsyndroms empfohlen bzw. sind für eines der Symptome des RDS zugelassen. Die Wirksamkeit dieser Arzneimittel ist meist nicht zufriedenstellend und häufig insofern weiter eingeschränkt, da sie überwiegend auf nur ein einzelnes Symptom abzielen und andere Symptome teilweise sogar verstärken können. Aus diesem Grund wird sehr häufig eine Kombination aus verschiedenen Arzneimitteln eingesetzt.

Die Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung wird im EBM als schriftlicher Diätplan bei schweren Ernährungs- oder Stoffwechselstörungen verstanden, der speziell für den einzelnen Patienten aufgestellt wird [4]. RDS-O wird jedoch weder als schwere Ernährungs- oder Stoffwechselstörung gesehen noch wird die Erkrankung RDS innerhalb des EBM-Katalogs im Zusammenhang mit einer Ernährungsberatung erwähnt. Der G-BA äußert sich hierzu im Anschreiben zur Niederschrift vom 15.11.2012 wie folgt [5]:

*„Ernährungsberatung wird im Rahmen der ärztlichen Beratung erbracht und abgerechnet, es gibt hierfür keine gesonderte Ziffer des einheitlichen Bewertungsmaßstabs EBM.“*

Nach Aussagen des G-BA ist somit die Erstellung eines Diätplans und die damit assoziierte Ernährungsberatung bei RDS-O-Patienten mit der Versicherten- und der Grund-/Konsiliarpauschale abgegolten. Diese können jeweils einmal pro Behandlungsfall abgerechnet werden. Der Behandlungsfall ist in § 21 Abs. 1 BMV-Ä bzw. § 25 Abs. 1 EKV definiert als Behandlung desselben Versicherten durch dieselbe Arztpraxis in einem Kalendervierteljahr zu Lasten derselben Krankenkasse. Aus Mangel an näherer Leistungsbeschreibung durch Gesetzgeber und G-BA wird somit eine Behandlungshäufigkeit entsprechend des Abrechnungsmodus mit einmal im Quartal angenommen, d. h. viermal pro Jahr.

Im Folgenden soll auf die Behandlung der Symptome Obstipation, Krämpfe, Blähungen und Schmerzen eingegangen werden.

#### Zur Behandlung des Symptoms Obstipation werden folgende Wirkstoffe eingesetzt:

Flohsamen (z. B. Flohsamen indisch) werden bei RDS-O laut Fach- bzw. Gebrauchsinformation zur Behandlung von Stuhlunregelmäßigkeiten eingesetzt (z. B. Flohsamen indisch). Erwachsene sollen abends, also kontinuierlich, nach dem Essen zwei Messlöffel und bei Bedarf zusätzlich einen Messlöffel vor dem Frühstück einnehmen. Die Flohsamen sind unzerkaut zu einem Glas Wasser pro Messlöffel einzunehmen. Zwischen den Einnahmen der beiden Messlöffel abends sollte ein zeitlicher Abstand von fünf Minuten eingehalten werden [6].

Bisacodyl (z. B. BISACODYL 5 mg Dragees, Dulcolax<sup>®</sup> Dragees) wird laut Fachinformation bei Obstipation angewendet. Erwachsene und Kinder über zehn Jahre sollen einmal täglich, und zwar abends ein bis zwei Tabletten Bisacodyl (5-10 mg) einnehmen. Die Einnahme erfolgt unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit (vorzugsweise ein Glas Wasser, aber keine Milch) [7]. In den klinischen Studien zu Linaclotid war Bisacodyl als Bedarfsmedikation zur Linderung von Obstipation im Rahmen der vordefinierten Rescue-Medikation zugelassen. Die Einnahme bei Bedarf war erlaubt, falls eine Stuhlentleerung nach drei Tagen nicht erfolgen konnte. Daher wurden hier mindestens 122 Anwendungen pro Jahr bis zur maximal täglichen Anwendung als Spanne angenommen.

Die gleiche Spanne in der Zahl der jährlichen Anwendungen gilt auch bei Macrogol. Macrogol wird zur Behandlung von chronischer Obstipation eingesetzt (z. B. Macrogol dura<sup>®</sup> Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen). Ein Behandlungszyklus überschreitet normalerweise zwei Wochen nicht, kann jedoch bei Bedarf wiederholt werden. Dabei werden je nach individuellem Bedarf täglich ein bis drei Beutel in Einzeldosen in einem Glas Wasser aufgelöst eingenommen [8].

Prucaloprid (z. B. Resolor<sup>®</sup> 2 mg) wird zur symptomorientierten Behandlung von Verstopfung bei Frauen eingesetzt, bei denen andere Laxantien keine ausreichende Wirkung erzielen. Dabei soll Prucaloprid 2 mg einmal täglich eingenommen werden. Damit liegt auch hier eine kontinuierlichen Anwendung vor [9].



Zur Behandlung des Symptoms Krämpfe werden folgende Wirkstoffe eingesetzt:

Bei Patienten mit leichten Krämpfen im Magen-Darm-Bereich, Blähungen und Völlegefühl besteht die Möglichkeit, Pfefferminz- und Kümmelöl einzusetzen. Bei Verwendung des Präparats Enteroplast<sup>®</sup> wird zweimal am Tag, also kontinuierlich, eine Kapsel eingenommen [10].

Weiterhin werden Pflanzenwirkstoffkombinationen wie Iberogast<sup>®</sup> flüssig angewendet. Dies kann bei Patienten mit funktionellen und motilitätsbedingten Magen-Darm-Erkrankungen wie Reizmagen- und Reizdarmsyndrom verordnet werden. Als Dosis werden zu den Mahlzeiten zwanzig Tropfen in etwas Flüssigkeit eingenommen [11]. Auch hier wird damit von einer kontinuierlichen Anwendung ausgegangen.

Butylscopolaminbromid (z. B. Buscopan<sup>®</sup> Dragees) wird laut Fachinformation beim Reizdarmsyndrom gegen spastische Abdominalbeschwerden eingesetzt. Dabei sollen Erwachsene dreimal täglich, also kontinuierlich, ein bis zwei Dragees (bei einer maximalen Tagesdosis von 60 mg) unzerkaut mit ausreichend Wasser einnehmen [12]. Die Gebrauchsinformation weist darauf hin, dass Buscopan-Dragees nur nach ärztlicher Abklärung der Ursache der Beschwerden länger als fünf Tage eingenommen werden dürfen. Im Rahmen des RDS-O wird davon ausgegangen, dass eine differentialdiagnostische ärztliche Abklärung stattgefunden hat.

Mebeverin (z. B. Duspatal<sup>®</sup> 135 mg, überzogene Tabletten) kann bei Patienten mit Reizdarmsyndrom, in der Fachinformation definiert als abdominelle Schmerzen in Verbindung mit Defäkationsstörungen sowie Meteorismus, eingesetzt werden und soll dreimal (eine überzogene Tablette) täglich eingenommen werden [13]. Auch hier wird damit von einer kontinuierlichen Behandlung ausgegangen.

Zur Bekämpfung des Symptoms Blähungen werden folgende Wirkstoffe eingesetzt:

Symbioflor, Bifidobakterien sowie Lactobacillus können bei Patienten mit Indikation zur Regulierung von gastrointestinalen Störungen eingesetzt werden und sollen vor allem gegen Blähungen helfen. Beispielhaft können hier die Präparate Omniflora N<sup>®</sup> und Symbioflor 2<sup>®</sup> angeführt werden. Hier werden dreimal täglich ein bis zwei Kapseln bzw. zehn Tropfen eingenommen [14, 15]. Es liegt damit eine kontinuierliche Behandlung vor.

Gegen Blähungen können auch Pfefferminz- und Kümmelöl (Enteroplast<sup>®</sup>) eingesetzt werden. Für die Angaben zum Behandlungsmodus siehe weiter oben bei Behandlung des Symptoms Krämpfe [10].

Zur Bekämpfung des Symptoms Schmerzen werden folgende Wirkstoffe eingesetzt:

Es bestehen unterschiedliche Ansätze, um die RDS-O begleitenden Schmerzen zu behandeln. Das Nicht-Opioidanalgetikum Paracetamol wird zur Schmerzlinderung von betroffenen Patienten angewendet. Laut Fachinformation ist es für Patienten mit leichten bis mäßig starken Schmerzen geeignet. Die Dosierung ergibt sich anhand des Körpergewichts des

Patienten. Erwachsene ab 43 kg können bei Schmerzen ein bis zwei Tabletten, aber maximal acht Tabletten am Tag einnehmen (z. B. DOCMORRIS Paracetamol Schmerztabletten, Paracetamol STADA® 500 mg Tabletten) [16]. Während der klinischen Studien zu Linaclotid wurde Paracetamol als Bedarfsmedikation angewendet. Daher wird auch hier eine Spanne von 122 bis 365 Anwendungen pro Jahr angenommen.

Ibuprofen ist laut Fachinformation ebenfalls für die symptomatische Behandlung von leichten bis mäßig starken Schmerzen und Fieber geeignet. Es konnte im Rahmen der klinischen Studien zu Linaclotid neben Paracetamol als Bedarfsmedikation zur Linderung von Schmerzen angewendet werden, falls die Schmerzen nicht von der Symptomatik des RDS-O abhängen. Da oral eingenommenes Ibuprofen zu einer systemischen Wirkung führt, kann von einer Beeinflussung der RDS-O-abhängigen abdominalen Schmerzen ausgegangen werden. Die Dosierung richtet sich nach Körpergewicht bzw. Alter. In der Regel kommt es damit zu einer Einnahme von 7 bis 10 mg/kg Körpergewicht als Einzeldosis, bis maximal 30 mg/kg Körpergewicht als Tagesgesamtdosis [17]. Das jeweilige Dosierungsintervall richtet sich nach der Symptomatik und der maximalen Tagesgesamtdosis. Es sollte sechs Stunden nicht unterschreiten. Die Tabletten werden unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit während oder nach einer Mahlzeit eingenommen. Die Anzahl der Anwendungen betreffend, wird hier von der gleichen Spanne wie bei Paracetamol ausgegangen.

Trizyklische Antidepressiva wie Amitriptylin (z. B. Amineurin® 100 retard Filmtabletten) sowie Imipramin (z. B. Imipramin neuraxpharm® 100 mg Filmtabletten) werden bei Patienten mit Indikation RDS zu langfristiger Schmerzbehandlung im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes eingesetzt. Im Indikationsfall soll bei Amitriptylin eine abendliche Gabe von 75 bis 100 mg einschleichend erfolgen. Bei Imipramin beträgt die mittlere Tagesdosis 50 bis 150 mg [18, 19].

Laut der aktuellen S3-Leitlinie und den Gesundheitsinformationen des IQWiG zum RDS-O können SSRIs (z. B. Fluoxetin oder Paroxetin) off Label eingesetzt werden [1, 2]. Dabei lautet das Statement der S3-Leitlinie *„SSRI können bei therapierefraktärem RDS-O, insbesondere bei im Vordergrund stehenden Schmerzen und/oder psychischer Komorbidität, versucht werden.“*

Kommt es zum Einsatz von Fluoxetin, soll täglich eine Hartkapsel (bis maximal drei Hartkapseln) eingenommen werden, wobei ggf. auch ein geringes Körpergewicht des Patienten bei der Dosierung berücksichtigt werden soll [20].

Paroxetin hingegen sollte einmal täglich, morgens zusammen mit dem Frühstück, eingenommen werden. Die Filmtabletten sollten dabei möglichst unzerkaut geschluckt werden [21].

Sowohl nach der aktuellen S3-Leitlinie, wie auch laut den IQWiG-Gesundheitsinformationen für das Krankheitsbild RDS-O, ist eine positiv bewertete Therapieform die Verhaltenstherapie (vgl. Abschnitt 3.2.2). Es ergibt sich der Jahresdurchschnittsverbrauch anhand der Angaben in der Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Durchführung der

Psychotherapie (PT-RL) [22]. Indiziert ist diese Therapieform bei Patienten mit einer somatoformen Störung wie RDS-O, die auf eine psychische Krankheit wie Depression oder auf schwere Belastungen zurückzuführen ist (§ 22 (1) Nr. 2 PT-RL). Die Psychotherapie findet normalerweise mindestens einmal wöchentlich statt (§ 20 PT-RL) und dauert in der Regel pro Sitzung fünfzig Minuten. Nach maximal fünf probatorischen Sitzungen (§ 23a (1) Nr. 1 PT-RL) können zunächst fünfzig Sitzungen bzw. in besonderen Fällen achtzig Sitzungen (§ 23b (1) Nr. 1 PT-RL) bewilligt werden. Unter Berücksichtigung der Antragsmöglichkeiten von Kurzzeittherapie mit möglicher Verlängerung ergeben sich im Durchschnitt pro Jahr fünfzig Therapieeinheiten (§ 23a (1) Nr. 2 i. V. m. § 23b (1) Nr. 2 S. 1 PT-RL).

Unter der Annahme, dass das RDS-O ein kontinuierliches und dauernd bestehendes Leiden ist, werden die Therapien, die als kontinuierlich bzw. täglich beschrieben wurden, mit 365 Behandlungstagen angesetzt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-10). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:		
Linaclotid + individuelle symptomorientierte Behandlung (ISB) (Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie die symptomorientierte Behandlung von Obstipation, Blähungen, Krämpfen, Schmerzen); siehe zweckmäßige Vergleichstherapie		
Linaclotid (Constella®) zur bestehenden ISB (Non-Responder)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Reizdarmsyndroms mit Obstipation (RDS-O)	28
Linaclotid (Constella®) zur bestehenden ISB-Therapie (Responder)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Reizdarmsyndroms mit Obstipation (RDS-O)	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie:		
ISB (Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie die symptomorientierte Behandlung von Obstipation, Blähungen, Krämpfen, Schmerzen)		
<i>Symptomorientierte Therapie Obstipation</i>		
Ernährungsumstellung nach ärztlicher Beratung	Erwachsene Patienten mit mittelschweren bis schweren Reizdarmsyndroms mit Obstipation (RDS-O)	4

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr</b>
Flohsamen(schalen) (z. B. Flohsamen indisch)	Erwachsene Patienten mit Stuhlunregelmäßigkeiten beim irritablen Kolon	365
Bisacodyl (z. B. BISACODYL 5 mg Dragees, Dulcolax® Dragees)	Zur Anwendung bei Obstipation	122 – 365
<i>Symptomorientierte Therapie Krämpfe</i>		
Pfefferminz- und Kümmelöl (z. B. Enteroplant® magensaftresistente Kapseln)	Patienten mit leichten Krämpfen im Magen-Darm-Bereich, Blähungen und Völlegefühl	365
<i>Symptomorientierte Therapie Blähungen</i>		
Symbioflor, (z. B. SYMBIOFLOR 2)	Patienten mit Indikation zur Regulierung von gastrointestinalen Störungen bzw. zur Unterstützung der Darmfunktion, z. B. bei Darmträgheit und Durchfall	365
Bifidobakterien, Lactobacillus (z.B. Omniflora N)		365
Pfefferminz- und Kümmelöl (z. B. Enteroplant® magensaftresistente Kapseln)	Patienten mit leichten Krämpfen im Magen-Darm-Bereich, Blähungen und Völlegefühl	365
<i>Symptomorientierte Therapie Schmerzen</i>		
Paracetamol (z. B. DOCMORRIS Paracetamol Schmerztabletten, Paracetamol STADA® 500 mg Tabletten)	Patienten mit leichter bis mäßig starker Schmerzen und/oder Fieber.	122 – 365
Ibuprofen (z. B. Ibuprofen-Sophien, Ibuprofen-Hemopharm 400 mg Filmtabletten)	Patienten mit leichten bis mäßig starken Schmerzen	122 – 365
Amitriptylin (z. B. Amineurin® 100 retard Filmtabletten)	Patienten mit Indikation zu langfristiger Schmerzbehandlung im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes	365
Imipramin (z. B. Imipramin® neuraxpharm 100 mg Filmtabletten)	Patienten mit Indikation zu langfristiger Schmerzbehandlung im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes	365
Fluoxetin (z. B. FLUOXETIN 40 1A Pharma Tabletten)	Off Label bei Patienten mit RDS-O	365
Paroxetin (z. B. PAROXAT 10 mg Filmtabletten)	Off Label bei Patienten mit RDS-O	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Während der zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogenen Studien nicht als Medikation entsprechend ISB erlaubt, jedoch laut S3 Leitlinie[1] und IQWiG-Gesundheitsinformation [2] empfohlen:		
<i>Symptomorientierte Therapie Obstipation</i>		
Macrogol (z. B. Macrogol® dura Pulv. z. Herst. e. Lsg. z. Einnehmen)	Symptomatische Behandlung der Obstipation bei Erwachsenen ohne organische Funktionsstörung	122 – 365
Prucaloprid (z. B. Resolor® 2 mg Filmtabletten)	Symptomatische Behandlung chronischer Verstopfung bei Frauen, bei denen Laxativa keine ausreichende Wirkung erzielen	365
<i>Symptomorientierte Therapie Krämpfe</i>		
Pflanzenwirkstoff-Kombination (Iberogast® flüssig)	Patienten mit funktionellen und motilitätsbedingten Magen-Darm-Erkrankungen wie Reizmagen- und Reizdarmsyndrom.	365
Butylscopolaminbromid (z. B. Buscopan® Dragees)	Patienten mit leichten bis mäßig starken Spasmen des Magen-Darm-Traktes, sowie zur Behandlung spastischer Abdominalbeschwerden beim Reizdarmsyndrom	365
Mebeverin (z. B. MEBEVERIN dura 135 mg Filmtabletten)	Patienten mit Reizdarmsyndrom, d. h. abdominale Schmerzen in Verbindung mit Defäkationsstörungen sowie Meteorismus	365
Psychotherapie – Verhaltenstherapie	Patienten mit somatoformen Störungen bei Vorliegen einer psychischen Krankheit als Folge schwerer chronischer Krankheitsverläufe	50 (ca. 1 x wöchentlich)

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)</b>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Linaclotid + individuelle symptomorientierte Behandlung (ISB) (Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie die symptomorientierte Behandlung von Obstipation, Blähungen, Krämpfen, Schmerzen); siehe zweckmäßige Vergleichstherapie	
Linaclotid (Constella®) zur bestehenden ISB-Therapie (Non-Responder)	28 DDD à 290 µg
Linaclotid (Constella®) zur bestehenden ISB-Therapie (Responder)	365 DDD à 290 µg <sup>2</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
ISB (Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie die symptomorientierte Behandlung von Obstipation, Blähungen, Krämpfen, Schmerzen)	
Ernährungsumstellung nach ärztlicher Beratung	4 Behandlungsfälle pro Jahr <sup>1</sup>
<i>Symptomorientierte Therapie Obstipation</i>	
Flohsamen(schalen) (z. B. Flohsamen indisch)	365 DDD à 7 g O <sup>1</sup>
Bisacodyl (z. B. BISACODYL 5 mg Dragees, Dulcolax® Dragees)	122 – 365 DDD à 10 mg O,R <sup>1</sup>
<i>Symptomorientierte Therapie Krämpfe</i>	
Pfefferminz- und Kümmelöl (z. B. Enteroplant magensaftresistente Kapseln)	365 DDD à 2 Kapseln (mit je 90 mg Pfefferminzöl und 50 mg Kümmelöl) <sup>2</sup>
<i>Symptomorientierte Therapie Blähungen</i>	
Symbioflor, (z. B. SYMBIOFLOR 2)	365 DDD à 30 Tropfen <sup>2</sup>
Bifidobakterien, Lactobacillus (z.B. Omniflora N)	365 DDD à 3 Kapseln <sup>2</sup>
Pfefferminz- und Kümmelöl (z. B. Enteroplant® magensaftresistente Kapseln)	365 DDD à 2 Kapseln <sup>2</sup>
<i>Symptomorientierte Therapie Schmerzen</i>	
Paracetamol (z. B. DOCMORRIS Paracetamol Schmerztabletten, Paracetamol STADA® 500 mg Tabletten)	122 – 365 DDD à 3 g O,P,R <sup>1</sup>

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)</b>
Ibuprofen (z. B. Ibuprofen-Sophien, Ibuprofen-Hemopharm 400 mg Filmtabletten)	122 – 365 DDD à 1,2 g O,R <sup>1</sup>
Amitriptylin (z. B. Amineurin® 100 retard Filmtabletten)	365 DDD à 75 mg O,P <sup>1</sup>
Imipramin (z. B. Imipramin neuraxpharm® 100 mg Filmtabletten)	365 DDD à 0,1 g O,P <sup>1</sup>
Fluoxetin (z. B. FLUOXETIN 40 1A Pharma Tabletten)	365 DDD à 20 mg O <sup>1</sup>
Paroxetin (z. B. PAROXAT 10 mg Filmtabletten)	365 DDD à 20 mg O <sup>1</sup>
Während der zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogenen Studien nicht als Medikation entsprechend ISB erlaubt, jedoch laut S3 Leitlinie[1] und IQWiG-Gesundheitsinformation [2] empfohlen:	
<i>Symptomorientierte Therapie Obstipation</i>	
Macrogol (z. B. Macrogol dura® Pulv. z. Herst. e. Lsg. z. Einnehmen)	122 – 365 DDD à 10 g O <sup>1</sup>
Prucaloprid (z. B. Resolor® 2 mg Filmtabletten)	365 DDD à 2 mg O <sup>1</sup>
<i>Symptomorientierte Therapie Krämpfe</i>	
Pflanzenwirkstoff-Kombination (Iberogast® flüssig)	365 DDD à 3 ml (60 Tropfen) <sup>2</sup>
Butylscopolaminbromid (z. B. Buscopan® Dragees)	365 DDD à 60 mg O,P,R <sup>1</sup>
Mebeverin (z. B. MEBEVERIN dura 135 mg Filmtabletten)	365 DDD à 0,4 g O <sup>1</sup>
Psychotherapie – Verhaltenstherapie	50 Sitzung (à 50 Minuten)

<sup>1</sup> DDD aus ATC-Liste; <sup>2</sup> DDD-Festlegung nach Fricke anhand der Angaben in den entsprechenden FI

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Constella® ist laut Fachinformation zur einmal täglichen Einnahme einer Kapsel (290 Mikrogramm) indiziert. Damit entspricht die tägliche Dosis 290 µg, welches als festzulegende DDD angenommen wird [3]. Die Ermittlung wurde auf der Grundlage der Vorgaben zur DDD-Festlegung nach Fricke *et al.* vorgenommen.

Die Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung erfolgt anhand eines individuellen Gesprächs im Rahmen des Arztbesuches. Da eine genauere Beschreibung der darauf folgenden Betreuung fehlt (vgl. Abschnitt 3.3.1), werden die pro Jahr abrechenbaren Gebührensatzungen herangezogen. Hierbei handelt es sich um die Versicherten- und/oder

Grundpauschale, die einmal pro Behandlungsfall, d. h. pro Quartal geltend gemacht werden kann. So ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 4 Behandlungen pro Jahr.

Der Jahresdurchschnittsverbrauch von Flohsamen, Paracetamol, Ibuprofen, Amitriptylin, Imipramin, Fluoxetin, Paroxetin, Bisacodyl, Macrogol, Prucaloprid, Butylscopolaminbromid und Mebeverin wurde aufgrund der amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2013 sowie der Annahme einer kontinuierlichen Behandlung mit 365 Tagesdosen (DDD) ermittelt [23].

Bei den Präparaten der Phytotherapie (Enteroplant<sup>®</sup>), bei Symbioflor/Bifidobakterien/Lactobacillus sowie bei der Pflanzenwirkstoff-Kombination wird auf die Angaben in der entsprechenden Fachinformation zurückgegriffen.

Laut Fachinformation wird Enteroplant<sup>®</sup> zweimal am Tag angewendet. Eine Kapsel enthält hier 90 mg Pfefferminzöl und 50 mg Kümmelöl, die Dauer der Anwendung ist nicht begrenzt. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 365 DDD à 2 Kapseln [10].

Für die Pflanzenwirkstoff-Kombination Iberogast flüssig empfiehlt die Fachinformation die Einnahme von 20 Tropfen in etwas Flüssigkeit vor oder zu den Mahlzeiten. Bei drei Mahlzeiten nimmt der Patient 60 Tropfen pro Tag ein. Bisher wurde die Anwendung von Iberogast<sup>®</sup> N in einer klinischen Studie zum Colon irritabile über eine Anwendungsdauer von 4 Wochen untersucht. Eine erfolgreiche erneute Anwendung von Iberogast<sup>®</sup> N bei Wiederauftreten der Symptomatik sowie eine Langzeittherapie wurden bisher in Studien nicht untersucht [11]. Die klinische Erfahrung zeigt, dass Iberogast N dauerhaft angewandt wird. Deshalb wird an dieser Stelle auch für Iberogast ein Jahresdurchschnittsverbrauch in Höhe von 365 DDD à 60 Tropfen angenommen.

Der Jahresdurchschnittsverbrauch bei der Psychotherapie ist der PT-RL zu entnehmen. Wie bereits erwähnt werden nach maximal 5 probatorischen Sitzungen (§ 23a (1) Nr. 1 PT-RL) pro Bewilligungsschritt höchstens 50 Stunden und insgesamt nicht mehr als 80 Stunden bewilligt (§ 23a (1) Nr. 2 i. V. m. § 23b (1) Nr. 2 S. 1 PT-RL) [22]. In der Regel kommt es bei einer Kurzzeittherapie (25 Sitzungen) in dieser Indikation zu einem Antrag auf Verlängerung um nochmals 25 Sitzungen. Auf die Langwierigkeit der Therapie in dieser Indikation wird auch vom IQWiG in der Gesundheitsinformation zu RDS-O hingewiesen [2]. Daraus ergibt sich ein durchschnittliches Gesamtkontingent von ca. 50 Sitzungen (bis maximal 80 Sitzungen) pro Jahr [22]. Die Höchstgrenze von 80 Stunden kommt nur in Ausnahmefällen vor und wird daher für die Durchschnittsberechnung nicht berücksichtigt.



### 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro*
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>		
Linaclotid + individuelle symptomorientierte Behandlung (ISB) (Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie die symptomorientierte Behandlung von Obstipation, Blähungen, Krämpfen, Schmerzen); siehe zweckmäßige Vergleichstherapie		
Linaclotid (Constella®) zur bestehenden ISB-Therapie	99,31 € (290 µg Kapseln, 28 Stück)	86,36 €
Linaclotid (Constella®) zur bestehenden ISB-Therapie	295,26 € (290 µg Kapseln, 90 Stück)	257,51 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>		
ISB (Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie die symptomorientierte Behandlung von Obstipation, Blähungen, Krämpfen, Schmerzen)		
Ernährungsumstellung nach ärztlicher Beratung	In Versichertenpauschale	In Versichertenpauschale
<i>Symptomorientierte Therapie Obstipation</i>		
Flohsamen(schalen) (z. B. Flohsamen indisch)	22,50 € (1000 g Packung)	22,50 €*
Bisacodyl (z. B. BISACODYL 5 mg Dragees, Dulcolax® Dragees)	5,47 € (50 Dragees)	4,58 €*
<i>Symptomorientierte Therapie Krämpfe</i>		
Pfefferminz- und Kümmelöl (z. B. Enteroplant® magensaftresistente Kapseln)	29,95 € (100 Kapseln)	25,78 €*

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro*</b>
<i>Symptomorientierte Therapie Blähungen</i>		
Symbioflor (z. B. SYMBIOFLOR 2)	22,68 € (100 ml Flasche)	20,34 €*
Bifidobakterien, Lactobacillus (z.B. Omniflora N)	44,95 € (100 Kapseln)	41,26 €*
Pfefferminz- und Kümmelöl (z. B. Enteroplant <sup>®</sup> magensaftresistente Kapseln)	29,95 € (100 Kapseln)	25,78 €*
<i>Symptomorientierte Therapie Schmerzen</i>		
Paracetamol (z. B. DOCMORRIS Paracetamol Schmerztabletten, Paracetamol STADA <sup>®</sup> 500 mg Tabletten)	1,29 € (500 mg Tabletten, 20 Stück)	1,18 €*
Ibuprofen (z. B. Ibuprofen-Sophien, Ibuprofen-Hemopharm 400 mg Filmtabletten)	4,88 € (400 mg Tabletten, 30 Stück)	4,64 €*
Amitriptylin (z. B. Amineurin <sup>®</sup> 100 retard Filmtabletten)	32,30 € (100 mg Tabletten, 100 Stück)	30,55 €
Imipramin (z. B. Imipramin neuraxpharm <sup>®</sup> 100 mg Filmtabletten)	28,61 € (100 mg Tabletten, 100 Stück)	26,86 €
Fluoxetin (z. B. FLUOXETIN 40 1A Pharma Tabletten)	40,60 € (100 mg Tabletten, 100 Stück)	38,85 €
Paroxetin (z. B. PAROXAT 10 mg Filmtabletten)	19,41 € (100 mg Tabletten, 100 Stück)	17,66 €
Während der zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogenen Studien nicht als Medikation entsprechend ISB erlaubt, jedoch laut S3 Leitlinie[1] und IQWiG-Gesundheitsinformation [2] empfohlen:		
<i>Symptomorientierte Therapie Obstipation</i>		
Macrogol (z. B. Macrogol dura <sup>®</sup> Pulv. z. Herst. e. Lsg. z. Einnehmen)	47,15 € (10 g Beutel, 100 Stück)	47,15 €
Prucaloprid (z. B. Resolor <sup>®</sup> 2 mg Filmtabletten)	243,94 € (2 mg Filmtabletten, 84 Stück)	212,69 €
<i>Symptomorientierte Therapie Krämpfe</i>		
Pflanzenwirkstoff-Kombination (Iberogast <sup>®</sup> flüssig)	34,95 € (100 ml Flasche)	30,38 €*
Butylscopolaminbromid (z. B. Buscopan <sup>®</sup> Dragees)	(AVP 16,15 €) Festbetrag 13,63 € (10 mg Filmtabletten, 50 Stück)	12,95 €*

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro*</b>
Mebeverin (z. B. MEBEVERIN dura 135 mg Filmtabletten)	28,79 € (135 mg Tabletten, 100 Stück)	27,04 €
Psychotherapie – Verhaltenstherapie	82,69 €	82,69 €
* Kosten sind OTC-Kosten, die normalerweise nicht von der GKV erstattet werden und vom Patienten allein getragen werden.		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Der Herstellerabgabepreis für Constella<sup>®</sup> wurde anhand von Informationen der Almirall Hermal GmbH angegeben. Die resultierenden Apothekenverkaufspreise für die Einzelpackungen sind auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung berechnet worden. Der Apothekenverkaufspreis (AVP) von Constella<sup>®</sup> in der Packungsgröße 28 Kapseln wurde demnach mit 99,31 Euro (inkl. 19 % MwSt.) und für die 90er Packung mit 295,26 Euro beziffert. Bezogen auf die Kosten pro Kapsel zeigt sich die Packung mit den 90 Kapseln als günstigste Packung und ist somit für die weitere Berechnung der Jahrestherapiekosten (JTK) relevant. Eine Ausnahme bildet hier lediglich die Berechnung der Kosten für die Responder-Ermittlung in der Population. Es ist anzunehmen, dass jedem Patient, der mit Constella<sup>®</sup> behandelt wird, zunächst eine N1-Packung verordnet wird. Wenn er sich als Responder bestätigt, erhält er für die Folgetherapie die günstigste Packung für die Dauertherapie.

Folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurden zur Ermittlung der tatsächlichen GKV-Kosten auf den AVP angerechnet:

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V (aktuell 16 % für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers)
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,75 Euro<sup>2</sup> für verschreibungspflichtige Präparate)

Für die unterschiedlichen Packungsgrößen betragen die von der Almirall Hermal GmbH gesetzten Listenpreise (Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers – ApU) für Constella<sup>®</sup> in der Packung mit 28 Kapseln 70,00 Euro und für die Packung mit 84 Kapseln

<sup>2</sup> Da Schiedsverfahren zur Festlegung des Apothekenabschlages ist noch nicht abgeschlossen, so dass an dieser Stelle auf den in der Lauer-Taxe gemeldeten Wert als einziger zur Verfügung stehender Referenzwert zurückgegriffen wird.

225,00 € Euro. Nach Abzug aller gesetzlichen Rabatte ergeben sich damit tatsächliche Kosten für die GKV in Höhe von 86,36 Euro und 257,51 Euro.

Dieser Rechenweg wird auch bei den verschreibungspflichtigen Präparaten der zweckmäßigen Vergleichstherapie bzw. der ISB angewendet. Hierbei wurden die jeweils relevanten Rabatte aus der Lauer-Taxe entnommen.

Als Wirkstoffe, aus denen sich die ISB zusammensetzen kann, sind unterschiedliche Präparate in Deutschland zugelassen, die nicht vollständig aufgeführt werden. Anstelle dessen wird der Weg zur Ermittlung der günstigsten Packung beschrieben. Lediglich bei Buscopan wurde der Festbetrag angenommen, da dieser unterhalb des AVP der günstigsten (bezogen auf AVP pro Wirkstoffeinheit) Packung lag.

Zunächst wurden in der Lauer-Taxe jeweils die gemeldeten Packungen pro Wirkstoff ermittelt und in ein Excel-Datenblatt kopiert (Zugriff und Recherche am 19.03.2013). Schließlich wurden zuerst folgend beschriebene „Filterregeln“ sowie anschließend „Regeln zur Bestimmung der günstigsten Packung“ angewandt. Dabei sind für die einzelnen Wirkstoffe nur die Regeln angewandt worden, die nötig waren, um ein eindeutiges Ergebnis zu erzielen. Das Ergebnis dieses Vorgehens ist die jeweils günstigste Packung pro Wirkstoff und ist in den vorstehenden Tabellen (Tabelle 3-10 bis Tabelle 3-13) jeweils als Beispiel angeführt.

#### Filterregeln:

1. Packungen werden nicht berücksichtigt, wenn diese nicht im Vertrieb sind oder nur für den Einsatz im Krankenhaus zugelassen sind
2. Packungen werden nicht berücksichtigt, die (re-)importiert wurden
3. Packungen werden nicht berücksichtigt, für die in der Lauer-Taxe kein Preis angegeben ist
4. Packungen werden nicht berücksichtigt, die nicht der gesuchten Darreichungsform entsprechen
5. Packungen werden nicht berücksichtigt, die nicht ausschließlich den gesuchten Wirkstoff oder die gesuchte Wirkstoffkombination enthalten
6. Packungen werden nicht berücksichtigt, die keine Normpackungen sind
7. Packungen werden nicht berücksichtigt, die nicht den gesuchten Dosierungen entsprechen

#### Regeln zur Bestimmung der günstigsten Packung

- A. Bestimmung der Wirkstoffmenge pro Packung
- B. Bestimmung des VK pro Wirkstoffeinheit
- C. Bestimmung der günstigsten Packung (VK pro Wirkstoffeinheit)

Dieses Vorgehen wurde insbesondere bei den folgenden Teilen der ISB angewandt:

Wirkstoffe in Rx-Präparaten: Macrogol, Prucaloprid, Mebeverin, Amitriptylin, Imipramin , Fluoxetin, Paroxetin, Bisacodyl

Wirkstoffe in OTC-Präparaten: Flohsamen(schalen), Butylscopolaminbromid, Pfefferminz- und Kümmelöl, Pflanzenwirkstoff-Kombination, Symbioflor/Bifidobakterien/Lactobacillus, Paracetamol, Ibuprofen

Die Einzelpreise der Packungen sind in Tabelle 3-13 dargestellt. Für die in der Lauer-Taxe bereits gemeldeten Präparate wurden die jeweiligen Abschläge der Preisinformation (Online-Version 19.03.2013) entnommen. Hierin können neben den für den pU und den Apotheker verpflichtenden gesetzlichen Rabatten auch ein Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preiserhöhung) enthalten sein.

Es wurden zur Berechnung der Jahrestherapiekosten auf dem Markt befindliche Originalpackungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße herangezogen. Mit den angeführten Preisen wurden alle weiteren Berechnungen durchgeführt.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß G-BA enthält auch Wirkstoffe bzw. Präparate, die dem OTC-Markt zuzuordnen sind. Dennoch werden diese Kosten im vorliegenden Dossier in Anlehnung an die Anrechnung der Paracetamol-Kosten im Fall des Fingolimod-Nutzendossiers berücksichtigt [24, 25]. In diesem Fall haben IQWiG und G-BA in ihrer jeweiligen Bewertung angerechnete Kosten für Paracetamol nicht beanstandet, obwohl Paracetamol nach Arzneimittel-Richtlinie nicht in der im Dossier thematisierten Indikation zu Lasten der GKV abgegeben werden kann (Anlage I, Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie) [26]. Entsprechend wurden die Gesamtkosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie berechnet. Auch hier wurden die gesetzlichen Rabatte

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (10 % vom ApU für patentfreie, wirkstoffgleiche Produkte des pharmazeutischen Unternehmers)
- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1, 2. HS SGB V (5 % vom AVP für sonstige Präparate )

sowie ggf. das Preismoratorium abgezogen. Die Einzelpreise der Packungen können aus Tabelle 3-13 entnommen werden. Für die in der Lauer-Taxe gemeldeten Präparate wurden die jeweiligen Abschläge der Preisinformation (Online-Version 19.03.2013) entnommen.

Die Kosten der Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung werden unter Einbeziehung der pro Jahr abrechenbaren Gebührensätze ermittelt. Hierbei handelt es sich um die Versicherten- und/oder Grundpauschale, die einmal pro Behandlungsfall, d. h. pro Quartal geltend gemacht werden kann. Jedoch ist die Berechnung individueller Kosten für die Ernährungsumstellung nicht möglich, da die GKV ausschließlich an den Behandlungsfallgebundene Pauschalen unabhängig von den tatsächlich erbrachten Leistungen zahlt. Die Beratung geht damit mit 0 Euro in die JTK-Kalkulation ein [4].

Die Berechnung der Kosten der Psychotherapie können der folgenden Tabelle entnommen werden:

Tabelle 3-14: Geschätzte Behandlungskosten je Psychotherapie-Behandlungsfall

EBM-Ziffer	Beschreibung	Punktwert	Euro	Anzahl	Euro gesamt
Psychotherapie – Verhaltenstherapie					
23211	Grundpauschale für Versicherte zw. dem 6. und 59. Lebensjahr	340	12,02 €	4	48,09 €
35100	Differentialdiagnostische Klärung psychosomatischer Krankheitszustände	430	15,21 €	1	15,21 €
35130	Bericht an den Gutachter als Kurzzeittherapie	760	26,88 €	1	26,88 €
35131	Bericht an den Gutachter als Langzeittherapie	1525	53,93 €	1	53,93 €
35150	Probatorische Sitzung	1755	62,06 €	5	310,31 €
Summe Vortherapie-Kosten					454,41 €
35200	Verhaltenstherapie (Einzelbehandlung)	2315	81,87 €	50	4.093,27
<b>Summe</b>					<b>4.547,68 €</b>
Durchschnittskosten pro Sitzung <sup>3</sup> (5+50)					82,69 €

Zur Berechnung der in der Tabelle angeführten Positionen und Kosten wurden die PT-RL und den EBM 2013 berücksichtigt [4, 22]. Es wurde der aktuelle Punktwert in Höhe von 0,035363 € angesetzt [27]. Zur Ermittlung der Population wurden Erkenntnisse aus den Studien wie folgt herangezogen. In den 2 klinischen Phase-III-Studien zu Linaclotid wurden Patienten eingeschlossen, die seit durchschnittlich 13 Jahren unter einem RDS leiden [28]. Das NICE empfiehlt eine Psychotherapie bereits nach einem Jahr andauernder RDS-Symptome [29]. Tatsächlich haben ca. 20 % der Patienten Antidepressiva (N06AX) oder SSRI (N06AB) studienbegleitend eingenommen. Die Erkrankungsdauer und der Anteil des Antidepressiva-Gebrauchs implizieren eine psychische Erkrankung der Patienten und eine begleitende Psychotherapie, so dass diese Zahl zur Ermittlung der Population und daraus folgend der Gesamtbehandlungskosten für die GKV herangezogen wird.

<sup>3</sup> Die Durchschnittskosten pro Sitzung werden wie folgt berechnet: Summe (Gesamt, incl. aller Leistungen des Behandlungsfalles) / Anzahl Sitzungen. Die Anzahl der Sitzungen ergibt sich durch die Summe der Probatorischen Sitzungen (5) und den Verhaltenstherapie-Stunden (50).

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Linaclotid + individuelle symptomorientierte Behandlung (ISB) (Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie die symptomorientierte Behandlung von Obstipation, Blähungen, Krämpfen, Schmerzen); siehe zweckmäßige Vergleichstherapie				
Linaclotid (Constella®) (Responder)	Erwachsene Patienten mit mittelschweren bis schweren Reizdarmsyndroms mit Obstipation (RDS-O) mit Neigung zu Störungen des Wasser- oder Elektrolythaushaltes	Elektrolytbestimmung	Annahme: 2 (bei Bedarf)	2

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie: ISB (Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie die symptomorientierte Behandlung von Obstipation, Blähungen, Krämpfen, Schmerzen)				
Amitriptylin (z. B. Amineurin® 100 retard Filmtabletten)	Patienten mit Indikation zu langfristiger Schmerzbehandlung im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes	Grundpauschale Labormedizin; EBM: 12220	4 (1 x pro Quartal)	4
		Überwachung Blutdruck-Entwicklung	4 (1 x pro Quartal)	4
		Feststellung Hypokalämie	1 (vor Behandlungsbeginn)	1
		Leberfunktionstest mit Überprüfung von Bilirubin direkt (EBM: 32059), GPT (EBM: 32070), GOT (EBM: 32069), Gamma-GT, EBM 32071; GLDH, EBM 32076 und alkalische Phosphatase, EBM 32068	4 (1 x pro Quartal)	4
		Blutbild (EBM: 32122)	4 (1 x pro Quartal)	4
		Ruhe-EKG; EBM: 27320	4 (1 x pro Quartal)	4



Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Imipramin (z. B. Imipramin neuraxpharm® 100 mg Filmtabletten)	Patienten mit Indikation zu langfristiger Schmerzbehandlung im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes	Grundpauschale Labormedizin; EBM: 12220	4 (1 x pro Quartal)	4
		Überwachung Blutdruck-Entwicklung	4 (1 x pro Quartal)	4
		Leberfunktionstest mit Überprüfung von Bilirubin direkt (EBM: 32059), GPT (EBM: 32070), GOT (EBM: 32069), Gamma-GT, EBM 32071; GLDH, EBM 32076 und alkalische Phosphatase, EBM 32068	4 (1 x pro Quartal)	4
		Blutbild (EBM: 32122)	4 (1 x pro Quartal)	4
		Ruhe-EKG; EBM: 27320	4 (1 x pro Quartal)	4
		Zahnärztliche Karieskontrolle, BEMA 01 U	2 (1 x pro Halbjahr)	2
Fluoxetin (z. B. FLUOXETIN 40 1A Pharma Tabletten)	Off Label bei Patienten mit RDS-O	Psychiatrische Grundpauschale; EBM: 21211	1	1
		Gespräch, Beratung, Erörterung, Abklärung (Einzelbehandlung); EBM: 21220	4 (1 x pro Woche in den ersten 4 Behandlungswochen)	4
Paroxetin (z. B. PAROXAT 10 mg Filmtabletten)	Off Label bei Patienten mit RDS-O	Psychiatrische Grundpauschale; EBM: 21211	1	1
		Gespräch, Beratung, Erörterung, Abklärung (Einzelbehandlung); EBM: 21220	4 (1 x pro Woche in den ersten 4 Behandlungswochen)	4

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Grundsätzlich basieren Art und Häufigkeit der oben genannten Laboruntersuchungen oder Monitoring-Maßnahmen auf Angaben der jeweiligen Fachinformation [3, 18-21].

Bei Linaclotid handelt es sich um ein Medikament mit oraler Verabreichung, welches der Patient selbstständig einnehmen kann. Somit entfallen Verabreichungskosten beruhend auf Materialverbrauch (z. B. Infusionsbesteck) sowie die Inanspruchnahme von Personal.

Aufgrund der häufig auftretenden Nebenwirkung Durchfall sind bei Linaclotid-behandelten Patienten, die eine Neigung zu Störungen des Wasser- oder Elektrolythaushaltes aufweisen (z. B. ältere Personen, Patienten mit Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, Diabetes, Hypertonie), die Elektrolytwerte zu überprüfen [3]. In seltenen und schwereren Durchfall-Episoden kann es zum Auftreten von Dehydratation, Hypokaliämie, erniedrigtem Bikarbonat im Blut, Schwindelgefühl und Orthostasesyndrom kommen. Laut Fachinformation ist dies in seltenen Fällen  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ , die als 0,05 % des Patientenkollektivs ermittelt wurden, aufgetreten. Bei diesen Patienten wird eine Überprüfung der Elektrolytwerte von 2-mal pro Jahr angenommen.

Zusätzliche GKV-Leistungen fallen bei der ISB nur bei den Antidepressiva und den SSRI an.

Bei Amitriptylin sind dem jeweiligen Risiko entsprechend (Auftrittswahrscheinlichkeit der Nebenwirkung und Risikolage des Patienten) in regelmäßigen Abständen Kontrollen von Blutdruck, EKG, Blutbild und Leberfunktion vorzunehmen. Bei RDS-O-Patienten wird angenommen, dass das Risikoprofil entsprechend hoch ist, so dass begleitend zur Routineuntersuchung einmal pro Quartal regelmäßige Kontrollen der oben beschriebenen Parameter stattfinden. Damit ergeben sich für das Gesamtkollektiv jeweils 4 der genannten Untersuchungen pro Patient pro Jahr. Außerdem ist eine bestehende Hypokaliämie vor Behandlungsbeginn auszugleichen, d. h. in der Regel festzustellen und auf eine entsprechende Ernährung hinzuwirken.

Bei der Einnahme von Imipramin stellt sich die Situation ähnlich dar. Auch hier sind dem jeweiligen Risiko entsprechend (Auftrittswahrscheinlichkeit der Nebenwirkung und Risikolage des Patienten) in regelmäßigen Abständen Kontrollen von Blutdruck, EKG, Blutbild und Leberfunktion vorzunehmen.

Zur Erkennung der Risikolage ist vor der Behandlung der Blutdruck zu messen. Bei Patienten mit Hypotonie, orthostatischer Dysregulation und Kreislaufbeschwerden kann es zu starken Blutdruckabfällen kommen; entsprechende Kontrollen sind bei laufender Therapie angezeigt.

Bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen, insbesondere mit Überleitungsstörungen in der Anamnese, und bei älteren Patienten sind eine Überwachung der Herzfunktion und EKG-Kontrollen angezeigt. Laut Fachinformation treten solche Probleme bei ca. 10 % der Patienten auf.

Bei der Einnahme von Antidepressiva kann es zu Veränderungen des Blutbildes kommen, welches daher untersucht werden sollte. Entsprechende Kontrollen sind insbesondere bei Auftreten von Fieber und grippalen Infekten während der gesamten Dauer der Behandlung angezeigt. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass bei jedem Patienten einmal im Quartal das Blutbild kontrolliert wird.

Da bei der Langzeitanwendung von Antidepressiva vermehrt Zahnkaries beobachtet wurde, sollten laut der Fachinformation von Imipramin zahnärztliche Untersuchungen regelmäßig erfolgen. Als regelmäßig wird hier 2-mal pro Jahr angenommen.

In beiden Fällen (Amitriptylin und Imipramin) wird aufgrund der zu bestimmenden Laborwerte zusätzlich pro Quartal die Grundpauschale Labormedizin abgerechnet.

Laut NICE Clinical Practice Guideline sollen SSRI (Fluoxetin, Paroxetin) nur für die Behandlung des Symptoms Schmerz bei RDS-Patienten eingesetzt werden. Dabei soll mit einer geringen Dosis gestartet werden. Außerdem sollen die Patienten über eine Dauer von 4 Wochen nach Verschreibung wegen möglicher Nebenwirkungen regelmäßig überwacht werden [29]. Laut Fachinformation tritt die Wirkung der SSRIs allmählich in Erscheinung (nach ca. 2 – 4 Wochen) und lässt sich nicht durch schnelle Dosissteigerungen eher herbeiführen. Während dieser Zeit sollten die Patienten engmaschig kontrolliert werden. Als engmaschige Überwachung wird aufgrund der dargestellten Aussagen ein wöchentlicher Besuch beim Facharzt in den ersten vier Behandlungswochen angenommen. Hierfür wird eine Vergütung in Form einer Versichertenpauschale und vier Kontaktpauschalen fällig, wie Tabelle 3-15 zu entnehmen ist.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Einheit in Euro</b>
Elektrolytbestimmung: Kalium (EBM: 32081), Calcium (EBM: 32082), Natrium (EBM: 32083), Chlorid (EBM: 32084)	1,00 €
Grundpauschale Labormedizin; EBM: 12220	1,41 €
Feststellung Hypokalämie (vor Behandlungsbeginn)	0,25 €
Überwachung Blutdruck-Entwicklung	In Versichertenpauschale
Leberfunktionstest mit Überprüfung von Bilirubin direkt (EBM: 32059), GPT (EBM: 32070), GOT (EBM: 32069), Gamma-GT, EBM 32071; GLDH, EBM 32076 und alkalische Phosphatase, EBM 32068	1,80 €
Blutbild (EBM: 32122)	1,10 €
Ruhe-EKG; EBM: 27320	7,96 €
Zahnärztliche Karieskontrolle, BEMA 01 U	16,13 €
Psychiatrische Grundpauschale; EBM: 21211	19,63 €
Gespräch, Beratung, Erörterung, Abklärung (Einzelbehandlung); EBM: 21220	13,61 €

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Für die dargestellten Laborparameter und ärztlichen Leistungen (ausgenommen der zahnärztlichen Karieskontrolle) stellen die im EBM-Katalog aufgeführten Eurowerte oder Punkte, die mit dem aktuellen Punktwert in Höhe von 0,035363 Euro zu multiplizieren sind, die Kosten pro Untersuchung für die GKV dar [4, 27].

Die in den Fachinformationen von Amitriptylin und Imipramin geforderte Überwachung der Blutdruck-Entwicklung ist mit der Versicherten- bzw. Grundpauschale abgegolten. Diese ist hier nicht aufgeführt, da sie sowohl bei Linaclotid, als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie bzw. der ISB anfällt (§ 4 Abs. 8 Satz 4 AM-NutzenV).

Für die zahnärztliche Karieskontrolle wurden die Punkte dem BEMA-Katalog entnommen [30]. Zur Ermittlung des durchschnittlichen Punktwertes wurde eine Übersicht der vereinbarten, aktuellen Punktwerte für konservierend-chirurgische Leistungen der BEMA nach Kassenarten pro Bundesland herangezogen [31]. Die gemittelten Punktwerte wurden anschließend nach Verteilung der GKV-Versicherten auf die verschiedenen Kassenarten gewichtet [32]. Die Berechnung ergab einen gemittelten und Kassentyp-gewichteten Gesamtpunktwert in Höhe von 0,8959 €. Der KZBV-interne, statistisch ermittelte durchschnittliche Punktwert ist laut der Presseabteilung der KZBV 0,9034 €, somit kann der im Rahmen dieses Dossier ermittelte Punktwert als valide Näherung betrachtet werden [33].

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-16 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-7 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-8 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Linaclotid + individuelle symptomorientierte Behandlung (ISB) (Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie die symptomorientierte Behandlung von Obstipation, Blähungen, Krämpfen, Schmerzen); siehe zweckmäßige Vergleichstherapie				
Linaclotid (Constella®) (Responder)	Erwachsene Patienten mit mittelschweren bis schweren Reizdarmsyndroms mit Obstipation (RDS-O) mit Neigung zu Störungen des Wasser- oder Elektrolythaushaltes	Elektrolytbestimmung (0,5 % der Patienten)	2,00 €	3.121 € – 4.477 €
<b>Summe</b>			<b>2,00 €</b>	<b>3.121 € – 4.477 €</b>
Zweckmäßige Vergleichstherapie: ISB (Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie die symptomorientierte Behandlung von Obstipation, Blähungen, Krämpfen, Schmerzen)				
Amitriptylin (z. B. Amineurin® 100 retard Filmtabletten)	Patienten mit Indikation zu langfristiger Schmerzbehandlung im Rahmen eines therapeutischen	Grundpauschale Labormedizin; EBM: 12220	5,64 €	4.632.820 €
		Überwachung Blutdruck-Entwicklung	In Versicherten-pauschale	In Versicherten-pauschale
		Feststellung Hypokalämie	0,25 €	205.356 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
	Gesamtkonzeptes	Leberfunktionstest mit Überprüfung von Bilirubin direkt (EBM: 32059), GPT (EBM: 32070), GOT (EBM: 32069), Gamma-GT, EBM 32071; GLDH, EBM 32076 und alkalische Phosphatase, EBM 32068	7,20 €	5.914.238 €
		Blutbild (EBM: 32122)	4,40 €	3.614.257 €
		Ruhe-EKG; EBM: 27320 (10 % der Patienten)	3,18 €	2.615.408 €
<b>Summe</b>			<b>20,67 €</b>	<b>16.978.793 €</b>
Imipramin (z. B. Imipramin neuraxpharm® 100 mg Filmtabletten)	Patienten mit Indikation zu langfristiger Schmerzbehandlung im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes	Grundpauschale Labormedizin; EBM: 12220	5,64 €	4.632.820 €
		Überwachung Blutdruck-Entwicklung	In Versicherten-pauschale	In Versicherten-pauschale
		Leberfunktionstest mit Überprüfung von Bilirubin direkt (EBM: 32059), GPT (EBM: 32070), GOT (EBM: 32069), Gamma-GT, EBM 32071; GLDH, EBM 32076 und alkalische Phosphatase, EBM 32068	7,20 €	5.914.238 €
		Blutbild (EBM: 32122)	4,40 €	3.614.257 €
		Ruhe-EKG (EBM: 27320) (10 % der Patienten)	3,18 €	26.154.076 €
		Zahnärztliche Karieskontrolle (BEMA 01 U)	16,13 €	13.249.537 €
<b>Summe</b>			<b>36,55 €</b>	<b>30.022.974 €</b>
Fluoxetin (z. B. FLUOXETIN 40 1A Pharma Tabletten)	Off Label bei Patienten mit RDS-O	Psychiatrische Grundpauschale; EBM: 21211	19,63 €	16.124.514 €
		Gespräch, Beratung, Erörterung, Abklärung (Einzelbehandlung); EBM: 21220	54,44 €	44.718.214 €
<b>Summe</b>			<b>74,07 €</b>	<b>60.842.728 €</b>

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Paroxetin (z. B. PAROXAT 10 mg Filmtabletten)	Off Label bei Patienten mit RDS-O	Psychiatrische Grundpauschale; EBM: 21211	19,63 €	16.124.514 €
		Gespräch, Beratung, Erörterung, Abklärung (Einzelbehandlung); EBM: 21220	54,44 €	44.718.214 €
<b>Summe</b>			<b>74,07 €</b>	<b>60.842.728 €</b>

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.1 bis 3.3 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-7, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-8) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a,b</sup>
Zu bewertendes Arzneimittel: Linaclotid + individuelle symptomorientierte Behandlung (ISB) (Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie die symptomorientierte Behandlung von Obstipation, Blähungen, Krämpfen, Schmerzen); siehe zweckmäßige Vergleichstherapie			
Linaclotid (Constella®) zur bestehenden ISB-Therapie (Non-Responder)	Erwachsene Patienten mit mittelschweren bis schweren Reizdarmsyndroms mit Obstipation (RDS-O)	86,36 €	32.276.792 € – 43.981.562 €
Linaclotid (Constella®) zur bestehenden ISB-Therapie (Responder)	Erwachsene Patienten mit mittelschweren bis schweren Reizdarmsyndroms mit Obstipation (RDS-O)	1.050,60 €	354.891.693 € – 508.989.402 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a,b</sup>
Zweckmäßige Vergleichstherapie: ISB (Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie die symptomorientierte Behandlung von Obstipation, Blähungen, Krämpfen, Schmerzen)			
Ernährungsumstellung nach ärztlicher Beratung	Patienten mit schweren Ernährungs- oder Stoffwechselstörungen	In Versichertenpauschale	In Versichertenpauschale
<i>Symptomorientierte Therapie Obstipation</i>			
Flohsamen(schalen) (z. B. Flohsamen indisch)	Erwachsene Patienten mit Stuhlunregelmäßigkeiten beim irritablen Kolon	16,43 €*	13.491.856 €*
Bisacodyl (z. B. BISACODYL 5 mg Dragees, Dulcolax® Dragees)	Zur Anwendung bei Obstipation	22,35 € – 66,87 €	18.359.110 € – 54.926.846 €
<i>Symptomorientierte Therapie Krämpfe</i>			
Pfefferminz- und Kümmelöl (z. B. Enteroplant® magensaftresistente Kapseln)	Patienten mit leichten Krämpfen im Magen-Darm-Bereich, Blähungen und Völlegefühl	188,19 €*	154.586.692 €*
Pflanzenwirkstoff-Kombination (Iberogast® flüssig)	Patienten mit funktionellen und motilitätsbedingten Magen-Darm-Erkrankungen wie Reizmagen- und Reizdarmsyndrom.	332,66 €*	273.255.064 €*
<i>Symptomorientierte Therapie Blähungen</i>			
Symbioflor,(z. B. SYMBIOFLOR 2)	Patienten mit Indikation zur Regulierung von gastrointestinalen Störungen	159,09 €*	130.678.266 €*
Bifidobakterien, Lactobacillus (z. B. Omniflora N)		451,80 €*	371.115.995 €*
Pfefferminz- und Kümmelöl (z. B. ENTEROPLANT magensaftresistente Kapseln)	Patienten mit leichten Krämpfen im Magen-Darm-Bereich, Blähungen und Völlegefühl	188,19 €*	154.586.692 €*
<i>Symptomorientierte Therapie Schmerzen</i>			
Paracetamol (z. B. DOCMORRIS Paracetamol Schmerztabletten, Paracetamol STADA® 500 mg Tabletten)	Patienten mit leichter bis mäßig starker Schmerzen und/oder Fieber.	43,19 € – 129,21 €*	35.766.357 € – 106.135.937 €*
Ibuprofen (z. B. Ibuprofen-Sophien, Ibuprofen-Hemopharm 400 mg Filmtabletten)	Patienten mit leichten bis mäßig starken Schmerzen	56,61 € – 169,36 €*	46.880.196 € – 139.116.030 €*



Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a,b</sup>
Amitriptylin (z. B. Amineurin® 100 retard Filmtabletten)	Patienten mit Indikation zu langfristiger Schmerzbehandlung im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes	104,30 €	85.674.828 €
Imipramin (z. B. Imipramin neuraxpharm® 100 mg Filmtabletten)	Patienten mit Indikation zu langfristiger Schmerzbehandlung im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes	134,59 €	110.554.366 €
Fluoxetin (z. B. FLUOXETIN 40 1A Pharma Tabletten)	Off Label bei Patienten mit RDS-O	144,97 €	119.082.574 €
Paroxetin (z. B. PAROXAT 10 mg Filmtabletten)	Off Label bei Patienten mit RDS-O	202,99 €	166.738.809 €
Während der zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogenen Studien nicht als Medikation entsprechend ISB erlaubt, jedoch laut S3 Leitlinie[1] und IQWiG-Gesundheitsinformation [2] empfohlen:			
<i>Symptomorientierte Therapie Obstipation</i>			
Macrogol (z. B. Macrogol dura® Pulv. z. Herst. e. Lsg. z. Einnehmen)	Symptomatische Behandlung der Obstipation bei Erwachsenen ohne organische Funktionsstörung	57,52 € – 172,10 €	47.637.958 € – 141.364.673 €
Prucaloprid <sup>#</sup> (z. B. Resolor® 2 mg Filmtabletten)	Symptomatische Behandlung chronischer Verstopfung bei Frauen, bei denen Laxativa keine ausreichende Wirkung erzielen	924,19 €	506.099.282 €
<i>Symptomorientierte Therapie Krämpfe</i>			
Pflanzenwirkstoff-Kombination (Iberogast® flüssig)	Patienten mit funktionellen und motilitätsbedingten Magen-Darm-Erkrankungen wie Reizmagen- und Reizdarmsyndrom.	332,66 €*	273.255.064 €*
Butylscopolaminbromid (z. B. Buscopan® Dragees)	Patienten mit leichten bis mäßig starken Spasmen des Magen-Darm-Traktes, sowie zur Behandlung spastischer Abdominalbeschwerden beim Reizdarm-syndrom	567,21 €*	465.918.773 €*

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a,b</sup>
Mebeverin (z. B. MEBEVERIN dura 135 mg Filmtabletten)	Patienten mit Reizdarmsyndrom, d. h. abdominale Schmerzen in Verbindung mit Defäkationsstörungen sowie Meteorismus	292,43 €	240.210.565 €
Psychotherapie – Verhaltenstherapie	Patienten mit somatoformen Störungen bei Vorliegen einer psychischen Krankheit als Folge schwerer chronischer Krankheitsverläufe (20 % der Patienten)	4.547,68 €	747.113.176 €
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-7, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-8 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Kosten in Klammern sind OTC-Kosten, die normalerweise nicht von der GKV erstattet werden und vom Patienten allein getragen werden.</p> <p>* Kosten sind OTC-Kosten, die normalerweise nicht von der GKV erstattet werden und vom Patienten allein getragen werden.</p> <p># Das RDS tritt mit einem Verhältnis von 2:1 häufiger bei Frauen auf (siehe Tabelle 3-7).</p>			

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollten bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Laut Fachinformation wird Constella® zur symptomatischen Behandlung des mittelschweren bis schweren Reizdarmsyndroms mit Obstipation (RDS-O) bei Erwachsenen angewendet. Linaclotid ist kontraindiziert bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder bei Patienten mit bekannter oder vermuteter mechanischer gastrointestinaler Obstruktion [3].

Falls der Patient nach 4 Behandlungswochen keine Besserung seiner Symptome erfahren hat, sollte der Patient erneut untersucht und der Nutzen und die Risiken einer fortgesetzten Behandlung geprüft werden [3]. Patienten, die keinen Nutzen von einer Linaclotid-Therapie haben, werden als Non-Responder bezeichnet. In Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-8 sind die Anteile der Responder und Non-Responder aufgeführt, die anhand der primären Endpunkte der EMA ermittelt wurden. Dabei ergab sich ein Anteil der Responder in Bezug auf die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von 38 % – 54,5 % bzw. 312.141 – 447.675 erwachsenen Versicherten.

Basierend auf den Ergebnissen der drei Constella<sup>®</sup>-RCTs zeigt sich eine durchschnittliche Abbruchrate der Constella<sup>®</sup>-Behandlung von circa 22 %:

- MCP-103-202: 14/85 (16 %) [34]
- Lin-MD-31: 94/406 (23 %) [35]
- MCP-103-302: 108/402 (27 %) [36]

Die Gründe für ein vorzeitiges Ausscheiden aus der Studie waren „Unerwünschte Ereignisse“, „Protokollverletzungen“, „Teilnahme abgelehnt“, „Lost To Follow Up“ sowie „ungenügendes therapeutisches Ansprechen“. Patienten, die wegen einem ungenügenden therapeutischen Response vorzeitig aus der Studie austraten, können als Anteil der bereits beschriebenen Non-Responder betrachtet werden. Protokollverletzer treten im Behandlungsalltag nicht auf. Nach Abzug dieser Anteile ergibt sich eine durchschnittliche Abbruchrate von 14 %. Geht man davon aus, dass Patienten trotz eines Ansprechens die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse abbrechen, ist die durchschnittliche Abbruchrate der berücksichtigten Studien vom Responder-Anteil abzuziehen. Dabei ergibt sich ein Versorgungsanteil von 268.441-385.001 GKV-Patienten in der Zielpopulation.

Das IQWiG schreibt in Bezug auf die Behandlungsmöglichkeiten des RDS: *„Behandlungen, die die Beschwerden lindern sollen, gibt es viele – doch nicht zu allen gibt es aussagekräftige Forschung. Da die Ursachen des Reizdarmsyndroms bislang kaum geklärt sind, ist es schwierig, geeignete Behandlungen zu finden. Zumindest zu einigen Mitteln und Maßnahmen liefern Studien aber Hinweise darauf, dass sie helfen könnten. Ein Problem der meisten Studien ist, dass sie nur einige Wochen dauerten. Ob die Behandlungen auch über einen längeren Zeitraum oder bei längerfristiger Anwendung hilfreich sind, ist daher unklar.“*[2]. Constella<sup>®</sup> unterscheidet sich von den in diesem Zitat angesprochenen Therapieoptionen maßgeblich, denn die gute Wirksamkeit von Constella<sup>®</sup> wurde in RCTs mit einer Dauer von zwölf Wochen bzw. 26 Wochen eindeutig nachgewiesen und ist als einziges RDS-O-spezifische Arzneimittel für die Dauertherapie zugelassen. Zudem ist mit Constella<sup>®</sup> erstmals eine nachweisbare gleichzeitige Behandlung aller Symptome des RDS-O realisierbar. Somit besteht im Versorgungskontext keine Konkurrenzsituation für Constella<sup>®</sup>.

Die tatsächliche Zahl an GKV-Patienten unter Dauertherapie mit Constella<sup>®</sup> wird im Versorgungsalltag vermutlich zwischen 268.441-385.001 liegen.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten für die Dauertherapie der GKV-Zielpopulation der Responder könnten sich durch Therapieabbrüche um ca.14 % verringern. Von einer Reduktion der Kosten für den 4-wöchigen Therapieversuch der Non-Responder in der GKV-Gesamtpopulation wird aufgrund der geringen Dauer der Einnahme nicht ausgegangen.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Ziel der Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt war, publizierte Angaben für die Einschätzung der Jahrestherapiekosten von Linaclotid sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus Sicht der GKV zu identifizieren. Zur Darstellung der zVT wurden die IQWiG-Gesundheitsinformation und die S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom herangezogen [1, 2]. Zusätzlich wurde eine Recherche auf der Seite des G-BA bezüglich früherer Bewertungen durchgeführt [24-26] und Informationen aus dem Beratungsgespräch zu Linaclotid verwendet [5]. Informationen zur Verordnung der Verhaltenstherapie wurde der Richtlinie des G-BA entnommen [22]. Zusätzlich wurde die Erkrankungsdauer der Studienteilnehmer angegeben [28].

Klinische Daten zur Behandlungsdauer: Die Angaben zur Dauer der Behandlung wurden jeweils aus der aktuell geltenden Fachinformation bzw. Gebrauchsinformation entnommen [3, 6-19] .

Durchschnittlicher Jahresverbrauch: Gesicherte Angaben zum Verbrauch finden sich in der jeweiligen Fachinformation [3, 6-21]. Die Defined Daily Dose (DDD) als angenommene mittlere tägliche Erhaltungsdosis eines Medikaments wurden für die Vergleichs- bzw. ISB-Therapie aus der Liste des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) als amtliche deutsche ATC-Klassifikationen mit DDD entnommen [23]. Da für Linaclotid noch keine DDD festgelegt ist, wurde die DDD nach den WIdO-Vorgaben berechnet.

Medikamentenpreise: Der Herstellerabgabepreis für Linaclotid wurde auf der Basis von Informationen von Almirall Hermal angegeben. Der resultierende Apothekenverkaufspreis ist auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung und des Gesetzes zur Einführung von Abschlägen der pharmazeutischen Großhändler berechnet worden. Die Arzneimittelpreisverordnung sowie das Gesetz zur Einführung von Abschlägen der pharmazeutischen Großhändler (PharmAbschlG 2011) wurden im Internet ([www.gesetze-im-internet.de](http://www.gesetze-im-internet.de)) recherchiert.

Die Apothekenverkaufspreise für die Vergleichs- bzw. ISB-Therapie wurden durch eine Online-Abfrage der Lauer-Taxe am 19.03.2013 festgestellt.

Zusätzliche GKV-Leistungen: Hier wurde als Informationsmedium auf die aktuell geltenden Fachinformationen der Präparate zurückgegriffen [18-21] und die NICE Clinical Practice Guideline herangezogen [29]. Zur Ermittlung der Kosten wurden die aktuellen Punkte des EBM-Katalogs 2013 und der aktuelle Punktwert in Höhe von 0,035363 Euro verwendet [4, 27]. Zur Ermittlung der Kosten für die zahnärztliche Karieskontrolle wurden die Punkte dem BEMA-Katalog entnommen [30] und ein gemittelter und Kassentyp-gewichteter Gesamtpunktwert berechnet [31, 32]. Dieser wurde mit dem internen, statistisch ermittelten durchschnittlichen Punktwert der KZBV verglichen [33]. Informationen zur Verordnung der Verhaltenstherapie wurde der Richtlinie des G-BA entnommen [22].

Jahrestherapiekosten: Die Angaben in diesem Abschnitt resultieren aus der Zusammenführung von Informationen aus den Abschnitten 3.2.3 bis 3.3.4.

Versorgungsanteile: Die Angaben in diesem Abschnitt basieren auf den Informationen aus den Abschnitten 3.2.3 bis 3.3.4. Die Abbruchraten wurden den jeweiligen Studienberichten entnommen [34-36]. Für Informationen bezüglich einer möglichen Kontraindikation wurde die Fachinformation von Linaclotid herangezogen [3]. Für die zusätzliche Argumentation wurde die Gesundheitsinformation des IQWiG verwendet [37].

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

*Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).*

1. Layer P, Andresen C, Pehl C, Allescher H, Bischoff SC (2011): S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. Gemeinsame Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Neurogastroenterologie und Motilität (DGNM). Stand: Oktober 2010 [Zugriff: März 2013]. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-016.html>.
2. Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen (IQWiG) (2006): Gesundheitsinformation: Merkblatt: Reizdarmsyndrom. Stand: 21.04.2011 [Zugriff: Januar 2013]. URL: <http://www.gesundheitsinformation.de/merkblatt-reizdarmsyndrom.195.de.html>.
3. Almirall Hermal GmbH (2012): Constella® 290 Mikrogramm Hartkapseln; Fachinformation. Stand: November 2012.
4. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2013): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). [Zugriff: 25.03.2013]. URL: <http://www.kbv.de/ebm2013/EBMGesamt.htm>.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2012): Anschreiben zur Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2012-B-037 - Linaclotid zur Behandlung des Reizdarmsyndroms mit Obstipation (RDS-O).
6. Gesundform (2012): Flohsamen Gebrauchsinformationen. [Zugriff: Dezember 2012]. URL: <http://www.eurapon.de/gesundform-flohsamen-04771757/195101366207133/>.
7. Boehringer Ingelheim (2011): Dulcolax® Dragees; Fachinformation. Stand: September 2012 [Zugriff: April 2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

8. Mylan Dura GmbH (2008): Macrogol dura<sup>®</sup> Gebrauchsinformation; Stand: Februar 2008.
9. Shire (2009): Resolor<sup>®</sup> 1 mg/2 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: März 2012 [Zugriff: April 2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. Spitzner Arzneimittel (2002): Enteroplant<sup>®</sup>; Fachinformation. Stand: Januar 2007 [Zugriff: April 2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. Steigerwald Arzneimittelwerk GmbH (2005): Iberogast<sup>®</sup> flüssig; Fachinformation. Stand: November 2012 [Zugriff: April 2013]. URL: [www.pharmnet-bund.de](http://www.pharmnet-bund.de).
12. Boehringer Ingelheim (2011): Buscopan<sup>®</sup> Dragées; Fachinformation. Stand: März 2012 [Zugriff: April 2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. Abbott Arzneimittel (1981): Duspatal<sup>®</sup> 135 mg; Fachinformation. Stand: Juni 2010 [Zugriff: Juni 2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
14. SymbioPharm (2001): Symbioflor<sup>®</sup> 2; Fachinformation. Stand: August 2001 [Zugriff: April 2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. Novartis (2001): Omniflora<sup>®</sup> N; Fachinformation. Stand: September 2009 [Zugriff: März 2013]. URL: [www.pharmnet-bund.de](http://www.pharmnet-bund.de).
16. STADA (1985): Paracetamol STADA<sup>®</sup> 500 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: April 2011 [Zugriff: April 2013]. URL: [www.pharmnet-bund.de](http://www.pharmnet-bund.de).
17. Hemopharm (2012): Ibuprofen-Hemopharm 400 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: März 2012.
18. Neuraxpharm Arzneimittel GmbH (2008): Imipramin-neuraxpharm<sup>®</sup>; Fachinformation. Stand: März 2011 [Zugriff: April 2013]. URL: [www.pharmnet-bund.de](http://www.pharmnet-bund.de).
19. Sandoz (2005): Amitriptylin-Sandoz 100 mg; Fachinformation. Stand: Dezember 2011 [Zugriff: Dezember 2012]. URL: [www.pharmnet-bund.de](http://www.pharmnet-bund.de).
20. Ratiopharm (2001): Fluoxetin-ratiopharm<sup>®</sup> 20 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: November 2012 [Zugriff: April 2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
21. Ratiopharm (1996): Paroxetin-ratiopharm<sup>®</sup> 20 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2012 [Zugriff: April 2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (2011): Richtlinie des G-BA über die Durchführung der Psychotherapie. [Zugriff: März 2013]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/62-492-544/PT-RL\\_2011-04-14.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/62-492-544/PT-RL_2011-04-14.pdf).
23. Wissenschaftliches Institut der AOK (WidO) (2013): ATC-Klassifikation mit Tagesdosen. [Zugriff: März 2013]. URL: [http://www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/pdf\\_arzneimittel/atc/wido\\_arz\\_amtl\\_atc-index\\_0113.zip](http://www.wido.de/fileadmin/wido/downloads/pdf_arzneimittel/atc/wido_arz_amtl_atc-index_0113.zip).
24. Bundesministerium für Gesundheit (2012): Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Fingolimod. [Zugriff: März 2013]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1468/2012-03-29\\_AM-RL-XII\\_Fingolimod\\_BAnz.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1468/2012-03-29_AM-RL-XII_Fingolimod_BAnz.pdf).
25. Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen (IQWiG) (2012): Fingolimod\_IQWiG-Nutzenbewertung. [Zugriff: März 2013]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/92-975-42/2011-04-15-D-004\\_Fingolimod\\_IQWiG-Nutzenbewertung.PDF](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-42/2011-04-15-D-004_Fingolimod_IQWiG-Nutzenbewertung.PDF).
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (2012): AM-RL-I-OTC. [Zugriff: März 2013]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/83-691-302/AM-RL-I-OTC\\_2012-08-11.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/83-691-302/AM-RL-I-OTC_2012-08-11.pdf).

27. Kassenärztliche Bundesvereinigung KBV (2012): Festlegung gemäß § 87 Absatz 2e SGB V und Anpassung gemäß § 87 Abs. 2g SGB V des Orientierungswertes für das Jahr 2013. [Zugriff: 25.03.2013]. URL: <http://www.kbv.de/8157.html>.
28. Almirall Hermal GmbH (2013): Dauer der RDS-Erkrankung bei den Studienteilnehmern (gepoolte Patientenpopulation der Studien MCP-103-302 + Lin-MD-31).
29. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (2008): Clinical Practice guideline - Irritable bowel syndrome in adults: Diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care. Stand: September 2012 [Zugriff: April 2013]. URL: <http://guidance.nice.org.uk/CG61/Guidance/pdf/English>.
30. Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung (KZBV) (2013): Bewertungsmaßstab für zahnärztliche Leistungen (BEMA). [Zugriff: April 2013]. URL: [www.kzbv.de/bema20130401.download.a0b80918581a43322bf53d43bd2f5314.pdf](http://www.kzbv.de/bema20130401.download.a0b80918581a43322bf53d43bd2f5314.pdf).
31. Kassenzahnärztliche Vereinigung Land Brandenburg (KZVLB) (2013): Punktwerte für einzelne KZV-Bereiche. [Zugriff: April 2013]. URL: [www.kzvlb.de/sw/punktwerte.php3](http://www.kzvlb.de/sw/punktwerte.php3).
32. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2012): Daten des Gesundheitswesens 2012. [Zugriff: April 2013]. URL: [www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Publikationen/Gesundheit/Broschueren/Daten\\_des\\_Gesundheitswesens\\_2012.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Publikationen/Gesundheit/Broschueren/Daten_des_Gesundheitswesens_2012.pdf).
33. Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung (KZBV) (2012): KZBV-interner, statistisch ermittelte durchschnittliche Punktwert 2012. Stand: April 2013.
34. Lavins BJ (2011): A Randomized, Multicenter, Double-blind, Placebo-controlled, Dose-range-finding, Parallel-design, Phase 2 Trial of Oral Linaclotide Acetate Administered to Patients with Irritable Bowel Syndrome with Constipation (MCP-103-202).
35. Diaz-Gallo C (2011): A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Trial of Linaclotide Administered Orally For 12 Weeks Followed By A 4-Week Randomized Withdrawal Period In Patients With Irritable Bowel Syndrome With Constipation. European Report (Lin-MD-31).
36. Diaz-Gallo C (2011): A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Trial of Linaclotide Administered Orally for 26 Weeks in Patients with Irritable Bowel Syndrome with Constipation. European Report (MCP-103-302).
37. Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen (IQWiG) (2006): Reizdarmsyndrom-Welche der häufig eingesetzten Mittel können nachweislich helfen. Stand: 21.04.2011 [Zugriff: März 2013]. URL: <http://www.gesundheitsinformation.de/reizdarmsyndrom-welche-der-haeufig-eingesetzten-mittel-koennen.86.de.html>.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

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 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. Interaktionen mit anderen Arzneimitteln sind zu beachten.

#### **Dosierung und Behandlungsdauer**

Die empfohlene Dosis beträgt eine Kapsel (290 Mikrogramm), die einmal täglich 30 Minuten vor dem Frühstück eingenommen werden soll. Ärzte sollten die Notwendigkeit einer fortgesetzten Behandlung regelmäßig überprüfen. Die Wirksamkeit von Linaclotid wurde in doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien mit einer Dauer von maximal 6 Monaten nachgewiesen. Wenn der Patient nach 4 Behandlungswochen keine Besserung seiner Symptome erfahren hat, sollte der Patient erneut untersucht und der Nutzen und die Risiken einer fortgesetzten Behandlung erneut geprüft werden.

#### **Vorsichtsmaßnahmen**

##### Organische Erkrankungen

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

##### Durchfall

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 1 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.

#### Ältere Patienten

Es liegen begrenzte Daten bei älteren Patienten vor. Aufgrund des erhöhten Risikos für Durchfall, das in den klinischen Studien beobachtet wurde, sollte bei diesen Patienten besondere Vorsicht geboten sein und das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Behandlung regelmäßig sorgfältig beurteilt werden.

#### Schwangerschaft

Es liegen begrenzt Daten für die Anwendung von Linaclotid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf die Reproduktionstoxizität schließen. Als Vorsichtsmaßnahme ist ein Verzicht auf die Anwendung in der Schwangerschaft anzuraten.

#### Stillzeit

Die systemische Exposition von Linaclotid ist sehr gering, daher ist das Ausscheiden in die Muttermilch nicht wahrscheinlich, wenngleich keine entsprechenden Untersuchungen durchgeführt wurden. Obwohl bei therapeutischer Dosierung keine Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kleinkind zu erwarten sind, wird die Anwendung während der Stillzeit aufgrund des Fehlens von menschlichen Daten nicht empfohlen.

### **Interaktionen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Weiterhin sind während der Therapie mit Linaclotid Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sowie mit Nahrungsmitteln zu beachten.

#### Wechselwirkungen mit Arzneimitteln

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Linaclotid ist nach Gabe der empfohlenen klinischen Dosen kaum im Plasma nachweisbar. *In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Linaclotid weder ein Substrat noch ein Inhibitor/Induktor des Cytochrom-P450-Enzymsystems ist und keine Wechselwirkungen mit einer Reihe von häufigen Efflux- und Aufnahme-Transportern verursacht.

Die gleichzeitige Behandlung mit Protonenpumpenhemmern oder Laxantien oder NSAID kann das Durchfallrisiko erhöhen.

In Fällen von schwerem oder anhaltendem Durchfall kann die Resorption von anderen oral angewendeten Arzneimitteln beeinträchtigt werden. Die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva kann herabgesetzt sein und die Anwendung einer zusätzlichen Verhütungsmethode wird empfohlen, um ein mögliches Versagen des oralen Kontrazeptivums zu verhindern (siehe Verschreibungsinformationen des oralen Kontrazeptivums). Vorsicht ist geboten bei der

Verschreibung von Arzneimitteln mit engem therapeutischem Index, die im Darm resorbiert werden, wie z. B. Levothyroxin, da ihre Wirksamkeit herabgesetzt sein kann.

#### Wechselwirkungen mit Lebensmitteln

Eine klinische Studie zu Wechselwirkungen mit Nahrung an gesunden Probanden hat gezeigt, dass Linaclotid (Constella®) in therapeutischer Dosis weder nach dem Essen noch im nüchternen Zustand im Plasma nachweisbar war. Die Einnahme von Constella® nach dem Essen hatte häufigeren und weicheren Stuhl sowie mehr gastrointestinale unerwünschte Ereignisse zur Folge als im nüchternen Zustand. Die Kapsel sollte 30 Minuten vor einer Mahlzeit eingenommen werden.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

#### **3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Der European Public Assessment Report (EPAR) von Constella® [1] enthält keinen Anhang IV, da für Linaclotid keine Anforderungen existieren, die in den Anhang IV aufzunehmen wären.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

#### **3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan**

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Das Pharmkovigilanzsystem von Almirall/Hermal stellt sicher, dass alle Verpflichtungen gemäß dem Pharmakovigilanzplan erfüllt werden. Die Überwachung wird in allen Phasen der klinischen Prüfung und während der Ausbietung von Constella® permanent sichergestellt.

Der EU-Risk-Management-Plan enthält folgende, im EPAR veröffentlichte und in der folgenden Tabelle 3-30 dargestellten Maßnahmen:

Tabelle 3-19: Aktivitäten zur Risikominimierung und Umsetzung der Maßnahmen

Sicherheitsaspekte	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)	Umsetzung dieser Maßnahme
Diarrhö	Routine Pharmacovigilanz	umgesetzt
	PASS	geplant
	Aufnahme des folgenden Abschnitts in die Fachinformation: Abschnitt 4.2 (Dosierungsempfehlung und Art der Anwendung): Anwendung des Lincloids mindestens 30 Minuten vor der Mahlzeit (um das Risiko einer ausgeprägten Diarrhö zu minimieren). Ärzte sollten die Notwendigkeit einer fortgesetzten Behandlung regelmäßig überprüfen.	umgesetzt
	Aufnahme des folgenden Abschnitts in die Fachinformation: Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“, steht ein Warnhinweis: 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 1Woche) 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.	umgesetzt
	Aufnahme des folgenden Abschnitts in die Fachinformation: Abschnitt 4.5 „Gleichzeitige Behandlung mit Protonenpumpenhemmer, Laxativa oder nichtsteroidale Entzündungshemmer, die die Gefahr einer Diarrhö erhöhen könnten.“	umgesetzt
Stuhlinkontinenz und Drang zur Darmentleerung	Routine Pharmakovigilanz	umgesetzt
	Aufnahme des folgenden Abschnitts in die Fachinformation: Abschnitt 4.8, Anhang 2: Stuhlinkontinenz und Drang zur Darmentleerung als selten unerwünschtes Ereignis. Da Diarrhö der Hauptrisikofaktor bei der Entwicklung der Stuhlinkontinenz und Drang zur Darmentleerung darstellt, wurde die Risikominimierung hauptsächlich dahingehend gesteuert, das Diarrhörisiko zu reduzieren und eine korrekte Behandlung der Patienten sicherzustellen.	umgesetzt
	Aufnahme des folgenden Abschnitts in die Fachinformation: Abschnitt 4.2 (Dosierungsempfehlung und Art der Anwendung): Anwendung des Lincloids mindestens 30 Minuten vor der Mahlzeit (um das Risiko einer ausgeprägten Diarrhö zu minimieren). Ärzte sollten die Notwendigkeit einer fortgesetzten Behandlung regelmäßig überprüfen.	umgesetzt
	Aufnahme des folgenden Abschnitts in die Fachinformation: Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“:	umgesetzt

Sicherheitsaspekte	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)	Umsetzung dieser Maßnahme
	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 1 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.	
	Aufnahme des folgenden Abschnitts in die Fachinformation: Abschnitt 4.5 „Gleichzeitige Behandlung mit Protonenpumpenhemmer, Laxativa oder nichtsteroidale Entzündungshemmer, die die Gefahr einer Diarrhö erhöhen könnten.“	umgesetzt
Potenzial für zulassungsüberschreitende Anwendung und Missbrauch bzw. übermäßigem Gebrauch	Routine Pharmakovigilanz	umgesetzt
	PASS	geplant
	Aufnahme des folgenden Abschnitts in die Fachinformation: Abschnitt 4.1, Anhang 2 „Therapeutische Indikationen“: Linaclotid wird zur symptomatischen Behandlung des mittelschweren bis schweren Reizdarmsyndroms mit Obstipation (RDS-O) bei Erwachsenen angewendet.	umgesetzt
	Aufnahme des folgenden Abschnitts in die Fachinformation: Abschnitt 4.2 „Dosierungskunde und Anwendungsmethoden“: Ärzte sollten die Notwendigkeit einer fortgesetzten Behandlung regelmäßig überprüfen.	umgesetzt
	Aufnahme des folgenden Abschnitts in die Fachinformation: Abschnitt 4.4 „Besondere Hinweise und Warnhinweise vor dem Gebrauch“. Constella 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	umgesetzt
Virale Gastroenteritis	Routine Pharmacovigilanz	umgesetzt
	PASS	geplant
	Aufnahme des folgenden Abschnitts in die Fachinformation: Abschnitt 4.8 „Unerwünschte Nebenwirkungen“: „Virale Gastroenteritis“ wird als ein häufiges unerwünschtes Ereignis beschrieben.	umgesetzt
Erscheinungsformen der schwerwiegenden Diarrhö, z. B. Veränderungen der Elektrolyte, Flüssig-	Routine Pharmacovigilanz	umgesetzt
	PASS	geplant
	Aufnahme des folgenden Abschnitts in die Fachinformation: Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und	umgesetzt

Sicherheitsaspekte	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)	Umsetzung dieser Maßnahme
keitsmangel und/oder orthostatischer Hypotension	<p>Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“:</p> <p>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 1 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.</p>	
Kinder und Jugendliche	Routine Pharmakovigilanz	umgesetzt
	PIP Studien	noch nicht geplant
	PASS	geplant
	Aufnahme des folgenden Abschnitts in die Fachinformation: Anhang 2 - Hinzugefügte entsprechende Stellungnahmen	umgesetzt
	Aufnahme des folgenden Abschnitts in die Fachinformation: Abschnitt 4.2 - Die Sicherheit und Wirksamkeit von Linaclotid bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Linaclotid sollte bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).	umgesetzt
	Abschnitt 4.4 der Linaclotid Fachinformation: Linaclotid sollte bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden, da es in dieser Altersgruppe nicht untersucht wurde. Da bekannt ist, dass der GC-C-Rezeptor bei sehr jungen Patienten überexprimiert wird, könnten Kinder unter 2 Jahren besonders empfindlich auf die Wirkungen von Linaclotid reagieren.	umgesetzt
Ältere Patienten	Routine Pharmakovigilanz	umgesetzt
	PASS	geplant
	Aufnahme des folgenden Abschnitts in die Fachinformation: Abschnitt 4.8 (Anhang 2) - Bei älteren Patienten (>65 Jahre), Patienten mit hohem Blutdruck oder Diabetes wurde Durchfall häufiger beobachtet als in der in die klinischen Studien aufgenommenen Gesamtpopulation mit RDS-O.	umgesetzt
	<p>Aufnahme des folgenden Abschnitts in die Fachinformation: Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“:</p> <p>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 1 Woche) oder schwerem Durchfall sollte das vorübergehende Absetzen von Linaclotid bis zum Abklingen der Durchfallepisode erwogen und ärztlicher Rat gesucht werden.</p>	umgesetzt

Sicherheitsaspekte	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)	Umsetzung dieser Maßnahme
	<p>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.</p> <p>Es liegen begrenzte Daten bei älteren Patienten vor (siehe Abschnitt 5.1). Aufgrund des erhöhten Risikos für Durchfall, das in den klinischen Studien beobachtet wurde (siehe Abschnitt 4.8), sollte bei diesen Patienten besondere Vorsicht geboten sein und das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Behandlung regelmäßig sorgfältig beurteilt werden.</p>	
Schwangerschaft und Stillzeit	Routine Pharmakovigilanz	umgesetzt
	<p>Aufnahme des folgenden Abschnitts in die Fachinformation: Abschnitt 4.6:</p> <p>Es liegen begrenzt Daten für die Anwendung von Linaclotid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf die Reproduktionstoxizität schließen (siehe Abschnitt 5.3). Als Vorsichtsmaßnahme ist ein Verzicht auf die Anwendung in der Schwangerschaft anzuraten.</p>	umgesetzt
Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung	Routine Pharmakovigilanz	umgesetzt
	PASS	geplant
	<p>Aufnahme des folgenden Abschnitts in die Fachinformation: Abschnitt 4.2: Bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung sind keine Dosisanpassungen erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).</p>	umgesetzt
	<p>Aufnahme des folgenden Abschnitts in die Fachinformation: Abschnitt 4.8 - Aufgrund der geringfügigen Aufnahme von Linaclotid bestehen keine Unterschiede des Sicherheitsprofils bei Patienten mit Leber- oder Nierenschaden.</p>	umgesetzt
Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung	Routine Pharmakovigilanz	umgesetzt
	PASS	geplant
	<p>Aufnahme des folgenden Abschnitts in die Fachinformation: Abschnitt 4.1 - Linaclotid wird zur symptomatischen Behandlung des mittelschweren bis schweren Reizdarmsyndroms mit Obstipation (RDS-O) bei Erwachsenen angewendet</p>	umgesetzt
	<p>Aufnahme des folgenden Abschnitts in die Fachinformation: Abschnitt 4.4 - Linaclotid wurde nicht an Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, wie etwa Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, untersucht. Die Anwendung von Constella bei diesen Patienten kann deshalb nicht empfohlen werden.</p>	umgesetzt
Arzneimittelwechselwirkungen	Routine Pharmakovigilanz	umgesetzt
	<p>Aufnahme des folgenden Abschnitts in die Fachinformation: Abschnitt 4.5 - Die gleichzeitige Behandlung mit Protonenpumpenhemmern oder Laxantien oder NSAID kann das Durchfallrisiko erhöhen. In Fällen von schwerem oder</p>	umgesetzt

Sicherheitsaspekte	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (routinemäßig und zusätzlich)	Umsetzung dieser Maßnahme
	anhaltendem Durchfall kann die Resorption von anderen oral angewendeten Arzneimitteln beeinträchtigt werden. Die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva kann herabgesetzt sein und die Anwendung einer zusätzlichen Verhütungsmethode wird empfohlen, um ein mögliches Versagen des oralen Kontrazeptivums zu verhindern (siehe Verschreibungsinformationen des oralen Kontrazeptivums). Vorsicht ist geboten bei der Verschreibung von Arzneimitteln mit engem therapeutischem Index, die im Darm resorbiert werden, wie z. B. Levothyroxin, da ihre Wirksamkeit herabgesetzt sein kann.	
Männliche Patienten	Routine Pharmakovigilanz	umgesetzt
	PASS	geplant
Patienten mit bekannten oder mit Verdacht auf mechanischer GI-Obstruktion	Routine Pharmakovigilanz	umgesetzt
	PASS	geplant
	Aufnahme des folgenden Abschnitts in die Fachinformation: Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“: Patienten mit bekannter oder vermuteter mechanischer gastrointestinaler Obstruktion.	umgesetzt
Patienten mit Herzerkrankungen oder kardiovaskulären Risikofaktoren, wie z.B. Bluthochdruck, Diabetiker	Routine Pharmakovigilanz	umgesetzt
	PASS	geplant
	Aufnahme des folgenden Abschnitts in die Fachinformation: Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“: 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 1 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.	umgesetzt
Langzeitsicherheitsdaten	Routine Pharmakovigilanz	umgesetzt
	Review der LTSS	umgesetzt



Die Fälligkeit der unten angegebenen Pharmakovigilanzmaßnahmen neben der Routine werden für die weiteren Untersuchungen der Sicherheitsaspekte herangezogen:

- PASS: Fälligkeit des ersten Entwurfs des finalen Protokolls innerhalb von 6 Monaten nach Zulassung
- Studienabschlussberichte der Langzeitsicherheitsstudien: geplant Oktober 2012<sup>4</sup>

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

#### **3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Gegenwärtig sind keine von der Fachinformation [2] oder dem EPAR [1] abweichenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Constella<sup>®</sup> bekannt.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

#### **3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Für den Abschnitt 3.4 wurden neben der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels [2] die entsprechenden regulatorisch erforderlichen Dokumente zur qualitätsgesicherten Anwendung [1] herangezogen.

---

<sup>4</sup> Diese Studien sind bereits abgeschlossen. Die Studienberichte liegen vor (Stand: 24.04.2013).

### 3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4

*Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).*

1. European Medicines Agency (EMA) (2012): CHMP assessment report, Constella, Procedure No. EMEA/H/C/002490.
2. Almirall Hermal GmbH (2012): Constella® 290 Mikrogramm Hartkapseln; Fachinformation. Stand: November 2012.