

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Linaclo tid gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.05.2013 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts war die Bewertung des Zusatznutzens von Linaclo tid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie symptomorientierte Behandlung [Obstipation, Blähungen, Krämpfe, Schmerzen]) bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Reizdarmsyndrom mit Obstipation (RDS-O).

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen. In die Bewertung sind direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien eingegangen.

Ergebnisse

Der pU legte keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Linaclo tid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vor.

Der pU schloss 3 Studien (MCP-103-302, LIN-MD-31 und MCP-103-202) in seinen Studienpool ein. In allen 3 vom pU eingeschlossenen Studien ist die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt. Darüber hinaus waren die Behandlungsphasen der Studien MCP-103-202 und LIN-MD-31 mit einer Dauer von 12 Wochen für die Bewertung des Zusatznutzens von Linaclo tid zu kurz.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA besteht explizit aus 2 Komponenten, die in Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Linaclo tid umgesetzt sein müssen: Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie symptomorientierte Behandlung für die Symptome Obstipation, Blähungen, Krämpfe, Schmerzen.

In 2 Studien (MCP-103-302 und LIN-MD-31) waren die Patienten ausdrücklich dazu angehalten, ihre bisherige Ernährung nicht zu verändern. Als Einschlusskriterium war jeweils definiert, dass Patienten beim Studieneinschluss zustimmen mussten, auf jegliche wesentliche Änderungen im Lebensstil zu verzichten, die die Symptome des RDS-O beeinflussen könnten, z. B. auf eine Ernährungsumstellung. In den Unterlagen der 3. Studie MCP-103-202 finden sich keine Angaben zur Ernährungsberatung und Ernährungsumstellung. Eine Ernährungsberatung und eine ggf. darauf folgende Ernährungsumstellung waren in der Studie nicht geplant. Für alle 3 Studien gilt, dass aus den Studienunterlagen nicht hervorgeht, dass eine Ernährungsberatung und eine ggf. daraus resultierende Ernährungsumstellung – wenn

schon nicht in der Studie so doch zumindest kurz vor Studieneinschluss – erfolgt waren. Der Prüfarzt musste beispielsweise nicht bestätigen, dass die Ernährungsumstellung nicht notwendig oder nicht möglich war.

Für alle Studien bleibt darüber hinaus unklar, ob die symptomorientierte Behandlung erlaubt, ausreichend und flexibel war.

In allen 3 Studien waren Patienten bei Studieneintritt angehalten, ihre bisherige und jede neue Therapie gemäß Protokollvorgaben zu gestalten. So mussten Patienten ihre jeweilige Behandlung ggf. abbrechen, falls diese laut Protokoll verboten war, bzw. in einer konstanten Dosis fortführen. Als verboten galten insbesondere folgende für die Behandlung der RDS-O Symptome infrage kommenden Arzneimittelgruppen: rezeptfreie oder rezeptpflichtigen Laxanzien / Einläufe sowie pflanzliche oder natürliche Wirkstoffe gegen Verstopfung und (für die Studien MCP-103-302 und LIN-MD-31) andere Symptome von RDS-O; jede spezifische Therapie für RDS-O oder Anticholinergika, zu denen z. B. das Spasmolytikum Butylscopolamin gezählt werden kann. Die unveränderte Weitergabe war z. B. für Ballaststoffe und Quellmittel gestattet. Ihre Dosisänderung oder der Neueinsatz, falls erforderlich, war im Studienverlauf nicht möglich.

Explizit erlaubt war ausschließlich die Therapie des Symptoms Obstipation. In den Studien MCP-103-302 und LIN-MD-31 wurde als Notfallmedikation Bisacodyl eingesetzt, falls seit dem letzten Stuhlgang mindestens 72 Stunden zurücklagen oder die Symptome unerträglich waren. Es kann angenommen werden, dass diese Protokollvorgaben eine ausreichende und individuelle Versorgung der Patienten gewährleisten, die eine Behandlung einer Obstipation brauchten. In der Studie MCP-103-202 war als Notfallmedikation bei Obstipation neben Bisacodyl zusätzlich der Fleet-Einlauf erlaubt, allerdings nur, falls seit dem letzten Stuhlgang mindestens 72 Stunden zurücklagen. Der Einsatz der Notfallmedikation für Patienten, für die Symptome unerträglich sind, ging aus den Studienunterlagen nicht hervor. Aus diesem Grund bleibt unklar, ob Patienten der Studie MCP-103-202 ausreichend flexibel auf eine für sie unerträgliche Symptomatik einer Obstipation reagieren konnten.

Im Gegensatz zur Behandlung der Obstipation waren für alle anderen RDS-O Symptome (Blähungen, Krämpfe, Schmerzen) in den Studienprotokollen explizit keine (Notfall-)Medikationen definiert bzw. erlaubt. Die gleichzeitig umfangreichen Einschränkungen können gerade dazu geführt haben, dass eine individuelle Behandlung nach Patientenbedürfnissen nicht möglich war.

Zu kurze Studiendauer

Über die Mängel bezüglich der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinaus waren die Behandlungsphasen der Studien MCP-103-202 und LIN-MD-31 mit einer Dauer von 12 Wochen für die Bewertung des Zusatznutzens von Linaclotid zu kurz. Für die vorliegende Fragestellung ist eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten (24 Wochen) notwendig, um eine hinreichend lange Behandlungs- und Beobachtungsdauer in den Studien zu gewährleisten.

Insgesamt wurden vom pU keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien vorgelegt. Aus der vom pU im Dossier präsentierten Bewertung ergibt sich daher kein Beleg für einen Zusatznutzen von Linaclotid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Linaclotid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 2: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Linaclotid

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
symptomatische Behandlung des mittelschweren bis schweren Reizdarmsyndroms mit Obstipation bei Erwachsenen	die Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie die symptomorientierte Behandlung (Obstipation, Blähungen, Krämpfe, Schmerzen)	Zusatznutzen nicht belegt
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.