

IQWiG-Berichte – Nr. 183

**Linaclotid –  
Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A13-21  
Version: 1.0  
Stand: 30.07.2013

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Linaclotid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

02.05.2013

**Interne Auftragsnummer:**

A13-21

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8 (KölnTurm)  
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung:**

- Matthias Breidert, Kliniken im Naturpark Altmühltal, Kösching

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Marloes Kamphuis
- Lars Beckmann
- Katharina Biester
- Gertrud Egger
- Andreas Gerber-Grote
- Tatjana Hermanns
- Beate Wieseler
- Natalia Wolfram

**Schlagwörter:** Linaclo tid, Irritable – Bowel – Syndrome, Nutzenbewertung

**Keywords:** Linaclo tides, Irritable Bowel Syndrome, Benefit Assessment

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>6</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>6</b>
2.3.1 Eingeschlossene Studien .....	7
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>20</b>
<b>2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</b> .....	<b>20</b>
<b>2.6 Liste der eingeschlossenen Studien</b> .....	<b>20</b>
<b>2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</b> .....	<b>21</b>
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	21
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	22
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	22
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	23
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	23
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	24
2.7.2.3.2 Studienpool .....	24
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	25
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	25
2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	25
2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen .....	25
2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....	25
2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	25

2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	25
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	26
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	26
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	26
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	26
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	26
<b>3</b>	<b>Kosten der Therapie .....</b>	<b>27</b>
<b>3.1</b>	<b>Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....</b>	<b>27</b>
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	27
3.1.2	Therapeutischer Bedarf .....	27
3.1.3	Prävalenz und Inzidenz .....	27
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	28
<b>3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3) .....</b>	<b>29</b>
3.2.1	Behandlungsdauer .....	29
3.2.2	Verbrauch .....	30
3.2.3	Kosten.....	30
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	31
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	31
3.2.6	Versorgungsanteile .....	32
<b>3.3</b>	<b>Konsequenzen für die Bewertung.....</b>	<b>32</b>
<b>4</b>	<b>Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....</b>	<b>33</b>
<b>4.1</b>	<b>Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....</b>	<b>33</b>
<b>4.2</b>	<b>Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2) .....</b>	<b>33</b>
<b>4.3</b>	<b>Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4) .....</b>	<b>33</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>35</b>
<b>5.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>	<b>35</b>
<b>5.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>35</b>
<b>5.3</b>	<b>Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....</b>	<b>36</b>

<b>5.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>36</b>
<b>5.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>37</b>
<b>6</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>38</b>
<b>Anhang A – Angaben des pU zum Anteil von Patienten, die mindestens eines der Arzneimittel der individueller symptomorientierten Behandlung eingenommen haben .....</b>		
		<b>41</b>
<b>Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen) .....</b>		
		<b>43</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Linaclotid.....	5
Tabelle 3: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Linaclotid vs. Placebo .....	8
Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Linaclotid vs. Placebo .....	10
Tabelle 5: Übersicht der Informationen zur Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung – RCT, direkter Vergleich: Linaclotid vs. Placebo .....	12
Tabelle 6: Übersicht über die Ausschlussgründe der Studien – RCT, direkter Vergleich: Linaclotid vs. Placebo .....	19
Tabelle 7: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Linaclotid.....	20
Tabelle 8: Zielpopulation nach eigenen Berechnungen .....	29
Tabelle 9: Erstattungsfähige Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	31
Tabelle 10: Jahrestherapiekosten pro Patient .....	32
Tabelle 11: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Linaclotid.....	35
Tabelle 12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	36
Tabelle 13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient .....	36
Tabelle 14: Anteil von Patienten, die laut pU mindestens eines der Arzneimittel der individueller symptomorientierten Behandlung eingenommen haben (ITT-Population) – RCT, direkter Vergleich: Linaclotid vs. Placebo .....	42

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AGA	American Gastroenterological Association
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches-Klassifikationssystem
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IBS	irritable bowel syndrome (Reizdarmsyndrom)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NSAR	nicht steroidale Antiphlogistika und Antirheumatika
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RDS	Reizdarmsyndrom
RDS-O	Reizdarmsyndrom mit Obstipation
SSRI	selective serotonin reuptake inhibitor (selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer)



## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Linaclotid 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.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)</li> <li>▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier)</li> <li>▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete)</li> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)</li> </ul>
<b>Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## **2 Nutzenbewertung**

### **2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung**

#### **Hintergrund**

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Linaclotid 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 Linaclotid 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 Linaclotid 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 Linaclotid zu kurz.

#### ***Zweckmäßige Vergleichstherapie***

Die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA besteht explizit aus 2 Komponenten, die in Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Linaclotid 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

<b>Anwendungsgebiet</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA</b>	<b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</b>
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.

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts war die Bewertung des Zusatznutzens von Linaclotid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der symptomatischen Behandlung des mittelschweren bis schweren Reizdarmsyndroms mit Obstipation (RDS-O) bei Erwachsenen.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat eine Beratung durch den G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet „symptomatische Behandlung des moderaten bis mittelschweren Reizdarmsyndroms mit Obstipation“ angefordert. Gemäß dieser Anforderung hat der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt definiert: die Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie die symptomorientierte Behandlung (Obstipation, Blähungen, Krämpfe, Schmerzen).

Der pU übernimmt für das Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation [3] (symptomatische Behandlung des mittelschweren und schweren Reizdarmsyndroms mit Obstipation) die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA und bezeichnet sie als individuelle symptomorientierte Behandlung, welche eine Ernährungsumstellung sowie eine individuelle, auf den jeweiligen Bedarf angepasste Therapie der einzelnen Symptome umfasst.

Die Nutzenbewertung von Linaclotid wurde im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte anhand direkt vergleichender randomisierter kontrollierter Studien.

*Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4, Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.1 sowie 2.7.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.*

## 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Linaclotid (bis zum 24.04.2013 abgeschlossene Studien)
- Recherche in Studienregistern zu Linaclotid (letzte Suche am 22.04.2013)

Eigene Recherchen zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU:

- Recherche in Studienregistern zu Linaclotid (letzte Suche am 16.05.2013)

*Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.1 sowie 2.7.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.*

### **2.3.1 Eingeschlossene Studien**

Aus den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung wurden 3 Studien identifiziert, die Linaclotid in der relevanten Indikation untersuchten: MCP-103-302 [4,5], MCP-103-202 [6,7] und LIN-MD-31 [4,8]. Diese Studien entsprachen dem Studienpool des pU.

Die Studien wurden dahingehend überprüft, ob sie geeignet sind, Aussagen zum Zusatznutzen von Linaclotid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu machen.

Alle 3 Studien des pU sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Linaclotid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht geeignet.

Tabelle 3 und Tabelle 4 zeigen die Studien- und Interventionscharakteristika der vom pU eingeschlossenen Studien. Tabelle 5 enthält eine Übersicht der Informationen zur Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung in den Studien.

Tabelle 3: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Linaclofid vs. Placebo

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
MCP-103-302	RCT, multizentrisch, doppelblind, placebokontrolliert, parallel, Phase III	Erwachsene mit RDS-O nach modifizierten <sup>b</sup> ROM-II-Kriterien	Linaclofid 290 µg (N = 402) Placebo (N = 403)	Screeningphase: 3 Wochen Vorbehandlungsphase: 2 bis 3 Wochen Behandlungsphase: 26 Wochen	111 Zentren der USA Juli 2009 bis September 2010	Primär <sup>c</sup> : abdominelle Schmerzen und CSBM (FDA); abdominelle Schmerzen und Beschwerden, Grad der Verbesserung der RDS-Symptome (EMA) Sekundär: Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
LIN-MD-31	RCT, multizentrisch, doppelblind, placebokontrolliert, parallel, Phase III	Erwachsene mit RDS-O nach modifizierten <sup>b</sup> ROM-II-Kriterien	Linaclofid 290 µg (N = 406) Placebo (N = 397)	Screeningphase: 3 Wochen Vorbehandlungsphase: 2 bis 3 Wochen Behandlungsphase: 12 Wochen Randomisierung- Abbruch-Phase: 4 Wochen	111 Zentren der USA, 7 Zentren in Kanada Juli 2009 bis Juli 2010	Primär <sup>c</sup> : abdominelle Schmerzen und CSBM (FDA); abdominelle Schmerzen und Beschwerden, Grad der Verbesserung der RDS-Symptome (EMA) Sekundär: Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)



Tabelle 3: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Linaclotid vs. Placebo (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
MCP-103-202	RCT, multizentrisch, doppelblind, placebokontrolliert, parallel, Dosisfindung, Phase II	Erwachsene mit RDS-O nach ROM-II-Kriterien	Linaclotid 72 µg (N = 79) Linaclotid 145 µg (N = 82) Linaclotid 290 µg (N = 85) Linaclotid 579 µg (N = 89) Placebo (N = 85) Davon relevante Teilpopulation: Linaclotid 290 µg (N = 85) Placebo (N = 85)	Screeningphase: 4 Wochen Vorbehandlungsphase: 2 Wochen Behandlungsphase: 12 Wochen Nachbehandlungsphase: 2 Wochen	92 Zentren der USA März 2007 bis Februar 2008	Primär: Veränderung der wöchentlichen CSBM-Frequenz von Vorbehandlung bis Woche 12 Sekundär: Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Die ROM-II-Kriterien wurden in Bezug auf die Obstipationsanforderungen angepasst.</p> <p>c: unterschiedliche primäre Endpunkte für FDA und EMA aufgrund unterschiedlicher Anforderungen dieser Zulassungsbehörden</p> <p>CSBM: complete spontaneous bowel movement (vollständige spontane Stuhlgänge); EMA: European Medicines Agency; FDA: U.S. Food and Drug Administration; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RDS: Reizdarmsyndrom; RDS-O: Reizdarmsyndrom mit Obstipation</p>						

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Linaclotid vs. Placebo

Studie (Behandlungsdauer)	Intervention	Vergleich	Vorbehandlung in beiden Armen	Begleitmedikation während der Behandlungsphase in beiden Armen
MCP-103-302 (26 Wochen)	Linaclotid 290 µg 1-mal/Tag morgens, 30 Minuten vor dem Frühstück	Placebo 1-mal/Tag morgens, 30 Minuten vor dem Frühstück	keine Restriktionen bezüglich der Vorbehandlung  Patienten mussten ihre jeweilige Vorbehandlung vor dem Therapiebeginn ggf. absetzen (siehe nächste Spalte unter „Verboten“) oder in einer unveränderten Dosis erhalten (siehe nächste Spalte unter „Unveränderte Weitergabe“)	Erlaubt: Bisacodyl <sup>a</sup>  Verboten: alle rezeptfreien oder rezeptpflichtigen Laxanzien, Zäpfchen oder Einläufe und pflanzliche oder natürliche Wirkstoffe gegen Verstopfung oder andere Symptome von RDS-O; Prokinetika; NSARs gegen abdominale Schmerzen und Beschwerden; jedes Arzneimittel das Durchfall verursacht; alle Betäu- bungsmittel; jede spezifische Therapie für RDS-O oder CO (allein oder in Kombination inklusive Lubiproston, Colchicin und Misoprostol); Arznei- mittel mit pharmakologischer Aktivität gegen (HT) <sub>4</sub> , 5-HT <sub>2b</sub> oder 5HT <sub>3</sub> - Rezeptoren; Anticholinergika und Cholinomimetika <sup>b</sup> ; Gallensäurebinder; orale und parenterale Antibiotika <sup>c</sup> ; Barbiturate; orale oder parenterale Glukokortikoide <sup>d</sup> ; alle Medikamente zum Zweck des Gewichtsverlusts; jede Medikation zur Behandlung von Durchfall; Antiepileptikum Pregabalin  Unveränderte Weitergabe <sup>e</sup> : Ballaststoffe; Quellmittel; Stuhlweichmacher; Probiotika; Antipsychotika <sup>f</sup> und Antidepressiva; Kalziumkanalblocker Verapamil <sup>g</sup> ; Protonenpumpenhemmer, Eisenpräparate als Nahrungsmittelergänzung oder zur Behandlung einer Eisenmangelanämie
LIN-MD-31 (12 Wochen)	Linaclotid 290 µg 1-mal/Tag morgens, 30 Minuten vor dem Frühstück	Placebo 1-mal/Tag morgens, 30 Minuten vor dem Frühstück	keine Restriktionen bezüglich der Vorbehandlung  Patienten mussten ihre jeweilige Vorbehandlung vor dem Therapiebeginn ggf. absetzen (siehe nächste Spalte unter „Verboten“) oder in einer unveränderten Dosis erhalten (siehe nächste Spalte unter „Unveränderte Weitergabe“)	Erlaubt: Bisacodyl <sup>a</sup>  Verboten: wie in der Studie MCP-103-302  Unveränderte Weitergabe <sup>e</sup> : wie in der Studie MCP-103-302

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Linaclo tid vs. Placebo (Fortsetzung)

Studie (Behandlungsdauer)	Intervention	Vergleich	Vorbehandlung in beiden Armen	Begleitmedikation während der Behandlungsphase in beiden Armen
MCP-103-202 (12 Wochen)	Linaclo tid 290 µg 1-mal/Tag morgens, 30 Minuten vor dem Frühstück	Placebo 1-mal/Tag morgens, 30 Minuten vor dem Frühstück	keine Restriktionen bezüglich der Vorbehandlung  Patienten mussten ihre jeweilige Vorbehandlung vor dem Therapiebeginn ggf. absetzen (siehe nächste Spalte unter „Verboten“) oder in einer unveränderten Dosis erhalten (siehe nächste Spalte unter „Unveränderte Weitergabe“)	Erlaubt: Bisacodyl und / oder Fleet-Einlauf <sup>h</sup>  Verboten: alle rezeptfreien oder rezeptpflichtigen Laxanzien/Einläufe; pflanzliche oder natürliche Wirkstoffe gegen Verstopfung; Prokinetika; Wirkstoffe gegen Übelkeit; Stuhlweichmacher; alle Betäubungsmittel; jede spezifische Therapie für RDS-O oder CO (allein oder in Kombination inklusive Lubiproston, Colchicin und Misoprostol); Arzneimittel mit pharmakologischer Aktivität gegen 5-HT <sub>4</sub> , 5-HT <sub>2b</sub> oder 5HT <sub>3</sub> -Rezeptoren; Anticholinergika und Cholinomimetika <sup>b</sup> ; Gallensäurebinder; orale und parenterale Antibiotika <sup>c</sup> ; Antipsychotika <sup>f</sup> ; orale Antikoagulantien <sup>i</sup> ; Antihistaminika <sup>j</sup> ; Kalziumkanalblocker Verapamil <sup>g</sup>  Unveränderte Weitergabe: Ballaststoffe und Quellmittel <sup>k</sup> ; Antidepressiva <sup>e</sup>
<p>a: als Notfallmedikation (falls seit dem letzten Stuhlgang mindestens 72 Stunden zurücklagen oder die Symptome unerträglich waren)</p> <p>b: inhalatives Ipratropium und Tiotropium und intraokuläre Cholinomimetika (z. B. Pilocarpin) waren erlaubt</p> <p>c: orale Antibiotika bis zu 10 Tagen als Standardtherapie waren erlaubt</p> <p>d: eine orale Gabe von Glukokortikoiden über 10 Tage oder eine Injektion waren erlaubt</p> <p>e: Diese Begleitmedikationen waren nur erlaubt, falls sie 30 Tage vor dem Screening in stabiler Dosierung gegeben wurden. Patienten durften die Dosis der jeweiligen Medikation im Studienverlauf nicht mehr verändern.</p> <p>f: Paliperidon war erlaubt</p> <p>g: alle anderen Kalziumkanalblocker waren erlaubt</p> <p>h: als Notfallmedikation (falls seit dem letzten Stuhlgang mindestens 72 Stunden zurücklagen)</p> <p>i: Thrombozytenaggregationshemmer waren erlaubt</p> <p>j: Loratadin und Fexofenadin waren erlaubt, ebenso intranasale und okuläre Anwendung von Antihistaminika.</p> <p>k: Diese Begleitmedikationen waren nur erlaubt, falls sie 30 Tage vor der ersten Dosis der Studienmedikation in stabiler Dosierung gegeben wurden. Patienten durften deren Dosis im Studienverlauf nicht mehr verändern.</p> <p>CO: chronische Obstipation; HT: Hydroxytryptamin; NSAR: nicht steroidale Antiphlogistika und Antirheumatika; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RDS-O: Reizdarmsyndrom mit Obstipation</p>				

Tabelle 5: Übersicht der Informationen zur Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung – RCT, direkter Vergleich: Linaclotid vs. Placebo

Studie (Behandlungsdauer)	Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung
MCP-103-302 (26 Wochen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Studiendesign: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Ernährungsumstellung nicht erlaubt</li> <li>▫ Patienten mussten beim Studieneinschluss zustimmen, auf jegliche wesentliche Änderungen im Lebensstil zu verzichten, die die Symptome des RDS-O beeinflussen könnten, z. B. auf eine Ernährungsumstellung.</li> </ul> </li> <li>▪ Studienergebnisse: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ keine Angaben zur Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung in der Studienpopulation (vor oder während der Studie)</li> </ul> </li> </ul>
LIN-MD-31 (12 Wochen)	wie in der Studie MCP-103-302
MCP-103-202 (12 Wochen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Studiendesign: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ keine Angaben zur Ernährungsberatung und Ernährungsumstellung</li> <li>▫ Eine Ernährungsberatung und eine ggf. darauf folgende Ernährungsumstellung waren nicht geplant.</li> </ul> </li> <li>▪ Studienergebnisse: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ keine Angaben zur Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung in der Studienpopulation (vor oder während der Studie)</li> </ul> </li> </ul>
RDS-O: Reizdarmsyndrom mit Obstipation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

Bei den Studien MCP-103-302, LIN-MD-31 und MCP-103-202 handelt es sich um randomisierte Studien mit Linaclotid im Vergleich zu Placebo. Eingeschlossen wurden Patienten mit RDS-O diagnostiziert nach ROM-II- (Studie MCP-103-202) oder modifizierten ROM-II-Kriterien (Studien MCP-103-302 und LIN-MD-31). Alle 3 Studien sind für die Nutzenbewertung von Linaclotid nicht geeignet. Dies ist insbesondere dadurch begründet, dass in den Studien Linaclotid nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA verglichen wurde. Darüber hinaus ist die Behandlungsphase der Studien MCP-103-202 und LIN-MD-31 zu kurz.

Nachfolgend werden die Ausschlussgründe detailliert erläutert.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA sieht eine Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie die symptomorientierte Behandlung von Obstipation, Blähungen, Krämpfe und Schmerzen explizit vor. Die zweckmäßige Vergleichstherapie besteht somit aus 2 Komponenten, die in Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Linaclotid umgesetzt sein müssen. Ernährungsbezogene Maßnahmen sollten bei der Behandlung des Reizdarmsyndroms an erster Stelle stehen.

Der pU folgt dem G-BA und stimmt explizit zu, dass es sich bei der Vergleichstherapie um eine individuelle Therapieform handelt, welche für jeden Patienten bei Bedarf neben der Ernährungsumstellung eine zusätzliche medikamentöse Behandlung der Symptome vorsieht.

***Fehlende Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung***

Der pU beschreibt in Abschnitten 3.1.2 (Modul 3) und 4.2.2 (Modul 4) des Dossiers, dass für die von ihm eingeschlossenen Studien implizit davon ausgegangen werden könne, dass bei den in den Studien beobachteten Patienten immer eine Ernährungsumstellung stattgefunden habe. Damit seien die vom G-BA formulierten Anforderungen an die zweckmäßige Vergleichstherapie erfüllt.

Seine Behauptung begründet der pU zum einen damit, dass Patienten in den von ihm eingeschlossenen Studien seit durchschnittlich 13 Jahren an einem diagnostizierten RDS-O litten und deshalb bereits eine Ernährungsumstellung erhalten hätten. Zum anderen führt der pU aus, dass die Studien u. a. nach Vorgaben der europäischen Zulassungsbehörde EMA [9] durchgeführt wurden. Diese Vorgaben sähen vor, dass Lebensstil und ernährungsbezogene Maßnahmen vorab stabilisiert und während der Dauer der Studie beibehalten werden sollten. Der pU argumentiert darüber hinaus, dass gemäß EMA pharmakologische Optionen normalerweise nicht empfohlen werden, es sei denn ernährungsbezogene Maßnahmen haben sich als nicht effektiv erwiesen. Außerdem beschreibt der pU, dass die Studienteilnehmer die ROM-Kriterien erfüllen mussten, die von der Rome Foundation und der American Gastroenterological Association (AGA) weiterentwickelt werden, und dass nach AGA eine therapeutische Behandlung des Reizdarmsyndroms mit einer Ernährungsumstellung begonnen werden solle.

Der Feststellung des pU, dass die Komponente der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Ernährungsumstellung gemäß ärztlicher Beratung“ in den von ihm im Dossier vorgelegten Studien umgesetzt sei, ist weder auf Basis der vom pU eingeschlossenen Studien noch anhand seiner weiteren Argumentation nachvollziehbar.

So waren in 2 vom pU eingeschlossenen Studien (MCP-103-302 und LIN-MD-31) 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 diesen Studien war damit eine Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung nicht möglich.

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 darüber hinaus, 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. So war beispielsweise die erfolgte Ernährungsberatung kein Einschlusskriterium für die Studien. Der Prüfarzt musste auch nicht bestätigen, dass die Ernährungsumstellung nicht notwendig oder nicht möglich war.

Es ist zu konstatieren, dass die Studiendesigns aller 3 Studien nicht sicherstellen, dass Patienten eingeschlossen wurden, die eine Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung durchlaufen haben. Darüber hinaus war in den Studien selbst eine Ernährungsumstellung entweder explizit ausgeschlossen (2 Studien) oder nicht explizit vorgesehen (1 Studie).

Die Argumentation des pU, dass eine längere Krankheitsdauer eine Ernährungsumstellung impliziert und damit die Komponente „Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung“ erfüllt sei, ist nicht stichhaltig. Es ist zwar vorstellbar, dass eingeschlossene Patienten in der Vergangenheit ihre Ernährung einmal oder mehrmals bereits umgestellt haben. Sollten allerdings eine Ernährungsberatung und eine ggf. daraus resultierende Ernährungsumstellung nicht während der Studie vorgenommen werden, dann aber müssten diese mindestens relativ kurz vor Studieneinschluss stattgefunden haben. Eine ärztliche Beratung soll dabei individuell feststellen, ob eine Ernährungsumstellung notwendig und möglich ist. Solche Informationen müssen dann aus den Studienunterlagen hervorgehen. Eine Ernährungsberatung oder Ernährungsumstellung zu einem unbestimmten Zeitpunkt in der Krankheitsgeschichte ist nicht ausreichend, um die zweckmäßige Vergleichstherapie als umgesetzt zu betrachten. So kann (ohne dass dies explizit dokumentiert ist) nicht davon ausgegangen werden, dass diese zum Studienzeitpunkt stattfindende Ernährung den aktuellen Bedürfnissen des Patienten entspricht. Der pU hat solche Informationen nicht dargelegt.

Die Argumentation des pU beruht außerdem ausschließlich auf der Diskussion der mittleren Krankheitsdauer der in die Studien MCP-103-302 und LIN-MD-31 eingeschlossenen Patienten [10]. Der pU berücksichtigt nicht die Verteilung der Krankheitsdauern in den Studienpopulationen (mediane Krankheitsdauer: 9,3 Jahre, 25 %-Quantil: 3,4 Jahre; 75 %-Quantil: 19,7 Jahre) [10].

So wird aus den Auswertungen des pU ersichtlich, dass in diese beiden Studien auch Patienten eingeschlossen wurden, deren RDS-O Diagnose nach der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung gestellt wurde. Diese Patienten können damit noch keine Beratung zur Ernährungsumstellung wegen des Reizdarmsyndroms erhalten haben.

Würde man des Weiteren der oben beschriebenen Argumentation des pU folgen, so könnte angenommen werden, dass bei einer Patientengruppe mit wenig Krankheitsjahren weitere Möglichkeiten für eine Ernährungsberatung mit daraus folgender Ernährungsumstellung möglich sind (25 %-Quantil der Krankheitsdauer: 3,4 Jahre). Alternativ könnte man aber auch davon ausgehen, dass die Ernährungsumstellung ggf. kurz vor Studienbeginn stattgefunden haben könnte. Solche Angaben gehen allerdings aus Studienunterlagen nicht hervor.

Das Argument des pU, dass die Studien gemäß Vorgaben der EMA [9] durchgeführt wurden und diese vorsähen, dass Lebensstil und ernährungsbezogene Maßnahmen vorab stabilisiert und während der Dauer der Studie beibehalten werden sollten, ist als Nachweis für eine ausreichende Ernährungsumstellung im Vorfeld der Studien nicht ausreichend. Die adäquate Umsetzung der Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung als Komponente der

zweckmäßigen Vergleichstherapie ist vielmehr aus den Studienunterlagen direkt nachzuweisen. Aus den Vorgaben der EMA ist ableitbar, dass die Empfehlung, in den Studien keine Ernährungsumstellung vorzunehmen, nicht dadurch begründet ist, dass erst nach einer abschließenden Ausschöpfung der Möglichkeiten zur Ernährungsumstellung medikamentöse Therapieoptionen eingesetzt werden sollen. Der Verzicht auf Ernährungsumstellungen in der Studie soll vielmehr verhindern, dass der Behandlungseffekt (versus Placebo) verzerrt wird. Die Zulassungsunterlagen zu Linaclotid beschreiben darüber hinaus explizit, dass der Einfluss einer Ernährungsumstellung auf die Studienergebnisse gering gehalten werden sollte, um eine Verzerrung der Ergebnisse zu vermeiden [11]. Ein solches Vorgehen ist aber für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber einer etablierten (zweckmäßigen) Vergleichstherapie nicht zielführend.

Auch das Argument des pU, dass aus der Tatsache, dass die Patienten für den Einschluss in die Studien die ROM-Kriterien erfüllen mussten und deshalb davon ausgegangen werden kann, dass vor einer medikamentösen Therapie eine Ernährungsumstellung durchgeführt wurde, ist nicht nachvollziehbar. Die ROM-Kriterien sind ein Diagnostikinstrument und enthalten keinen Hinweis auf eine Ernährungsberatung oder -umstellung [12,13].

#### ***Fehlende / unzureichende symptomorientierte Behandlung***

In Abschnitt 4.3.1.2, Modul 4 des Dossiers, führt der pU aus, dass die Patienten die Möglichkeit hatten, ihre RDS-O Symptome in Form einer individuellen symptomorientierten Behandlung zu lindern. Die Patienten hatten seiner Aussage nach Zugang zur erforderlichen Therapie der einzelnen Symptome. An anderer Stelle des Dossiers (z. B. Modul 3, Abschnitt 3.1.1) führt der pU aus, dass für jedes Symptom des RDS-O mindestens ein Arzneimittel erlaubt war, falls die Einnahme bereits 30 Tage vor Studienbeginn erfolgte und während der Studie stabil weitergeführt wurde.

Seine Behauptung untermauert der pU mit Analysen der in den Studien eingesetzten Begleitmedikationen, die aus Sicht des pU zur symptomatischen Behandlung geeignet waren. Er nennt in Tabelle 4-12 (Modul 4 des Dossiers) Arzneimittelklassen (abgebildet über ATC-Codes), die er als symptomorientierte Behandlung in den Studien ansieht und stellt anschließend für jede Studie den Anteil von Patienten, die mindestens eines dieser Arzneimittel der individueller symptomorientierten Behandlung eingenommen haben, zusammenfassend dar (Tabelle 4-13, Modul 4). Die Angaben in Tabelle 4-13 beruhen auf einer unveröffentlichten Analyse, die der pU an entsprechender Stelle zitiert [14] (siehe auch Anhang A).

Die Sicht des pU, dass alle in den Studien beobachteten Patienten ihre Symptome individuell behandeln konnten, ist aus mehreren Gründen nicht nachvollziehbar und bleibt damit mindestens unklar.

In allen 3 Studien waren Patienten bei Studieneintritt angehalten, ihre bisherige und jede neue Therapie gemäß Protokollvorgaben zu gestalten. Diese Anforderungen an die

Begleitmedikation waren in den Studien MCP-103-302 und LIN-MD-31 gleich und in der Studie MCP-103-202 ähnlich wie in den beiden erstgenannten Studien.

So mussten Patienten ihre jeweilige Behandlung ggf. abbrechen, falls diese verboten war (siehe Tabelle 4 in der Spalte „Begleitmedikation“ unter „verboten“) bzw. in einer konstanten Dosis fortführen (siehe Tabelle 4 in der Spalte „Begleitmedikation“ unter „unveränderte Weitergabe“). 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 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. Bei den gleichzeitig umfangreichen Einschränkungen erscheint eine individuelle Behandlung nach Patientenbedürfnissen nicht möglich. Aus den Zulassungsunterlagen der EMA folgt darüber hinaus, dass ca. 18 % der Patienten der Zulassungsstudien MCP-103-302 und LIN-MD-31 zwischen Screening und der Vorbehandlungsphase ihre bisherige Behandlung abbrechen mussten [11]. Diese Problematik wird vom pU im Dossier nicht thematisiert.

Des Weiteren sind die Angaben des pU im Dossier (Modul 4, Tabellen 4-12 und 4-13) zusammen mit den von ihm vorgelegten zugrunde liegenden Analysen [14] nicht nachvollziehbar, weisen mehrere Mängel auf und sind nicht zu verwenden.



Exemplarisch hierfür ist, dass die Analysen des pU [14] solche Arzneimittelklassen beinhalten, deren Einsatz nach Studienprotokoll gar nicht erlaubt war (u. a. NSAR für Schmerzen aufgrund des RDS-O in den Studien MCP-103-302 und LIN-MD-31). Die Angaben des pU in Modul 4 des Dossiers, dass NSAR in der Studie MCP-103-202 nicht für die RDS-O-Schmerzen eingenommen werden durften, ist im Abgleich mit dem Studienprotokoll nicht nachvollziehbar. Ebenfalls nicht nachvollziehbar ist, dass der pU bei der Berechnung der Begleitmedikationen osmotisch wirkende Laxanzien berücksichtigt. Zum einen benennt er sie nicht bei der Charakterisierung der Interventionen in der Tabelle 4-12 (Modul 4). Zum anderen war der Einsatz auch dieser Medikamente im Laufe der Studie weitgehend untersagt. Es ist zwar vorstellbar, dass verbotene Medikationen trotz Studienvorgaben eingenommen wurden. Es kann aber angenommen werden, dass Patienten die verbotenen Arzneimittel eher in geringerem Maße erhielten, als wenn diese in den Studien erlaubt gewesen wären. Ein weiterer exemplarischer Mangel zusätzlich ist, dass der pU bei SSRIs und trizyklischen Antidepressiva nicht danach differenziert, ob diese zur symptomatischen Behandlung des RDS-O angewendet wurden. Diese nur beispielhaft genannten Mängel führen zu der Vermutung, dass die Angaben aus Tabelle 4-13 eher eine Überschätzung des Anteils von Patienten, die mindestens ein Arzneimittel der individuellen symptomorientierten Behandlung einsetzen, darstellen.

Insgesamt waren die Angaben des pU im Modul 4 des Dossiers zu Arzneimitteln zur symptomorientierten Behandlung und zum Anteil der Patienten, die eine symptomorientierte Behandlung erhielten, im Abgleich mit den Studienberichten nicht nachvollziehbar. Es bleibt mindestens unklar, ob eine symptomorientierte Behandlung jedes RDS-O Symptoms in den Studien möglich, ausreichend flexibel nach individuellen Patientenbedürfnissen eingesetzt werden konnte.

### **Zu kurze Behandlungsdauer**

Der pU sieht eine Mindeststudiendauer von 12 Wochen für die Bewertung des Zusatznutzens von Linaclotid als ausreichend an.

Der pU bezieht sich in seiner Argumentation auf die EMA [9]. Er argumentiert, dass die EMA für eine Kurzzeitbehandlung der RDS-Symptome eine Studiendauer von mindestens 4 Wochen empfehle und für den Nachweis einer anhaltenden Wirkung Studien mit einer Dauer von 6 Monaten erforderlich seien. Zur Erfassung von Absetzeffekten sei eine verblindete Absetzphase einer initialen doppelblinden Phase anzuschließen. Zusammenfassend führt der pU aus, dass die von der EMA empfohlenen Studienzeiträume in den vom pU eingeschlossenen Studien berücksichtigt sind.

Der pU geht an anderer Stelle in seinem Dossier davon aus, dass Linaclotid „für eine Dauertherapie zugelassen wurde“ (siehe z. B. Modul 3, Abschnitt 3.1.1 des Dossiers).

Die Aussage, dass Linaclotid für eine Dauertherapie angezeigt ist, ist nachvollziehbar. Der Einschätzung des pU, dass eine Studiendauer von 12 Wochen für die Nutzenbewertung von Linaclotid ausreicht, wird nicht gefolgt.

Wie vom pU dargestellt, unterscheidet die EMA im Grundsatz zwischen einer Kurz- und Langzeitbehandlung des RDS-O. Allerdings werden entsprechend der jeweiligen Ziele einer Kurz- oder Langzeitbehandlung von der EMA nicht nur unterschiedliche Studiendauern sondern auch unterschiedliche Studiendesigns empfohlen. Dies lässt der pU unberücksichtigt. So wird eine Kurzzeitbehandlung von der EMA als akute Symptombehandlung aufgefasst. Um die Fragestellung nach der akuten Symptombehandlung zu untersuchen, müssen mehrere Aspekte in Studien untersucht werden, wie z. B. Anwendungswiederholungen oder Absetzeffekte [9]. So können akute Symptombehandlungen zwar auch im Rahmen einer langfristigen Behandlung erfolgen, müssen aber in Anwendungswiederholungen geprüft werden. Dies ist allerdings nicht die Fragestellung des vorliegenden Berichts, da Linaclotid für die Dauertherapie indiziert ist. So geht aus dem EPAR der EMA [15] eindeutig hervor, dass Linaclotid für eine langfristige kontinuierliche Behandlung vorgesehen ist. Die EMA sieht nur eine Studie (MCP-103-302) als pivotale Zulassungsstudie an [15]. Die Begründung des pU für eine Mindestdauer von 12 Wochen ist damit nicht tragfähig.

Insbesondere wegen des fluktuierenden Verlaufs der Erkrankung wird übereinstimmend mit der EMA [9] für die vorliegende Fragestellung eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten (24 Wochen) für notwendig gehalten, um eine hinreichend lange Behandlungs- und Beobachtungsdauer in den Studien zu gewährleisten.

Die Behandlungsphasen der Studien MCP-103-202 und LIN-MD-31 waren 12 Wochen lang und sind damit für die Bewertung des Zusatznutzens von Linaclotid nicht geeignet.

### **Zusammenfassung**

Tabelle 6 stellt die Ausschlussgründe zusammenfassend dar.

Tabelle 6: Übersicht über die Ausschlussgründe der Studien – RCT, direkter Vergleich: Linaclotid vs. Placebo

Studie (Behandlungsdauer)	Ausschlussgründe					Behandlungsdauer zu kurz
	zweckmäßige Vergleichstherapie				Behandlungsdauer zu kurz	
	fehlende Ernährungs- umstellung entsprechend ärztlicher Beratung	fehlende / unzureichende symptomorientierte Behandlung	Obstipation	Blähungen		
MCP-103-302 (26 Wochen)	●		○	○	○	
LIN-MD-31 (12 Wochen)	●		○	○	○	●
MCP-103-202 (12 Wochen)	●	○	○	○	○	●
●: Ausschlussgrund; ○: Unklarheit						

Die vom pU eingeschlossenen Studien sind für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung nicht geeignet. Die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA sieht eine Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie die symptomorientierte Behandlung (Obstipation, Blähungen, Krämpfe, Schmerzen) vor. Der pU stimmt dem explizit zu. Trotzdem zieht er Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Linaclotid heran, in denen die Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung nicht umgesetzt war. In den Studien MCP-103-302 sowie LIN-MD-31 war sie ausdrücklich verboten. In der Studie MCP-103-202 war sie nicht geplant. Für keine der Studien ging es aus den Studienunterlagen hervor, dass sie nicht notwendig oder nicht möglich war oder zumindest kurz vor Studieneinschluss stattgefunden hatte.

Für alle 3 Studien bleibt unklar, ob die symptomorientierte Behandlung für Blähungen, Krämpfe und Schmerzen möglich war. Für die Studie MCP-103-202 bleibt zudem unklar, ob die symptomorientierte Behandlung für die Obstipation ausreichend flexibel war.

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 Linaclotid zu kurz.

Keine der Studien war somit dazu geeignet, den Zusatznutzen von Linaclotid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu untersuchen.

*Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.3.1 sowie 2.7.2.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung. Weitere Informationen zum Studiendesign und zu den Studienpopulationen befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2.1 und in Abschnitt 2.7.2.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.*

## 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU hat in seinem Dossier keine Bewertung von Linaclotid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vorgelegt. Im Studienpool befand sich keine Studie, die geeignet war, Linaclotid mit einer Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie einer symptomorientierten Behandlung von Obstipation, Blähungen, Krämpfen und Schmerzen zu vergleichen. Da keine relevanten Studien für die Nutzenbewertung vorgelegt wurden, gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Linaclotid zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Dieses Ergebnis weicht vom Ergebnis des pU ab, der anhand der von ihm eingeschlossenen Studien einen Zusatznutzen für Linaclotid ableitet.

*Weitere Informationen zu den Ergebnissen zum Zusatznutzen befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.4 der vorliegenden Dossierbewertung.*

## 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Linaclotid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 7: 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		

Diese Bewertung weicht von der Bewertung des pU ab, der für Linaclotid einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU in seine Bewertung keine relevanten Studien zur Bestimmung des Zusatznutzens von Linaclotid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA eingeschlossen hat.

## **2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers**

Wie in Abschnitt 2.3.1 ausführlich dargestellt, basiert das Dossier des pU auf Studien, die nicht geeignet sind, Linaclotid mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu vergleichen, weil diese in den Studien nicht eingesetzt wird. Der pU hat damit in seinem Dossier keine relevanten Studien bzw. Analysen vorgelegt. Daher sind seine Ausführungen zu Studienergebnissen nicht relevant. Im Folgenden werden solche Abschnitte des Dossiers ausführlich kommentiert, die für die Feststellung der Relevanz der vom pU eingeschlossen Studien von Bedeutung sind (Abschnitt 2.7.1 zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, Abschnitt 2.7.2.1 zu Fragestellung / Einschlusskriterien und Abschnitt 2.7.2.3 zur Methodik und Ergebnissen der Informationsbeschaffung). Auf ausführliche Kommentierung weiterer methodischer Aspekte des Dossiers sowie der Ergebnisse der vom pU in die Bewertung herangezogenen Studien wird verzichtet.

### **2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)**

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU hat auf Basis des englischsprachigen Anwendungsgebiets eine Beratung durch den G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet „symptomatische Behandlung des moderaten bis mittelschweren Reizdarmsyndroms mit Obstipation“ angefordert. Der pU weist darauf hin, dass der englische Begriff „moderate“ in der deutschen Fachinformation mit „mittelschwer“ übersetzt wird. Gemäß dieser Anforderung hat der G-BA die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt definiert: die Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie die symptomorientierte Behandlung (Obstipation, Blähungen, Krämpfe, Schmerzen).

Der pU übernimmt für das Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation [3] (symptomatische Behandlung des mittelschweren und schweren Reizdarmsyndroms mit Obstipation) die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA und bezeichnet sie als individuelle symptomorientierte Behandlung, welche eine Ernährungsumstellung sowie eine individuelle, auf den jeweiligen Bedarf angepasste Therapie der einzelnen Symptome umfasst. Er argumentiert dazu, dass die Art und Schwere der Symptome beim RDS-O unterschiedlich stark ausgeprägt sein können, so dass eine individuelle Patientenbetrachtung für die Therapie nötig ist, und untermauert seine Argumentation mit Hinweisen aus verschiedenen Leitlinien und Patienteninformationen [16-19]. Seine Argumentation an anderer Stelle, dass beim RDS-O aufgrund des schubweisen Verlaufs der Erkrankung und der unterschiedlichen Symptomatik eine Behandlung der individuellen Symptome notwendig ist, ist nachvollziehbar.

Der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie des pU, die in Übereinstimmung mit dem G-BA ist, wird gefolgt.

In weiteren Ausführungen in Abschnitt 3.1, Modul 3, des Dossiers begründet der pU bereits sein methodisches Vorgehen bei der Darstellung der Studien für den Nachweis des Zusatznutzens in Modul 4 des Dossiers. Die Ausführungen des pU werden bei den Kommentaren zur Eignung der von ihm vorgelegten Studien dargestellt und berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.3.1).

## **2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)**

### **2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien**

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienausswahl befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers. Zur Kommentierung werden die Abschnitte 4.2.1 und 4.2.2 herangezogen und nicht die teilweise abweichenden Ausführungen des pU in der Zusammenfassung von Modul 4.

Die Fragestellung des pU ist der Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens einer Therapie mit Linaclotid zur symptomatischen Behandlung des mittelschweren bis schweren RDS-O bei Erwachsenen im Vergleich zu einer Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie der symptomorientierten Behandlung (Obstipation, Blähungen, Krämpfe, Schmerzen). Die Bewertung soll anhand randomisierter kontrollierter Studien in einem direkten Vergleich und auf Basis patientenrelevanter Endpunkte erfolgen.

Die Fragestellung des pU ist nachvollziehbar.

Im Anschluss an die Definition der Fragestellung soll der pU in Abschnitt 4.2.2 (Modul 4) des Dossiers die von ihm festgelegten Kriterien für eine systematische Auswahl den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung beschreiben. Zwar ist im genannten Abschnitt eine ausführliche Beschreibung von Kriterien und eine tabellarische Übersicht enthalten, diese beinhalten allerdings nicht die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Nutzenbewertung, sondern eine präzise Beschreibung der vom pU für die Bewertung herangezogenen placebokontrollierten Studien. Diese Vorgehensweise des pU ist inadäquat und kann dazu führen, dass relevante Studien nicht eingeschlossen werden. Im Folgenden wird dieser Mangel für die davon betroffenen Kriterien dargestellt.

#### **Einschlusskriterium E2**

Der pU gibt an, nur Studien einzuschließen, in denen Linaclotid im Vergleich zu Placebo, jeweils zusätzlich zur individuellen symptomatischen Behandlung, im Verhältnis 1:1 untersucht wurde.

Die Angabe des pU, dass Studien, in denen die Zuteilung in einem anderen Verhältnis als 1:1 für die Bewertung nicht relevant sind, ist nicht nachvollziehbar.

#### **Einschlusskriterium E4**

Der pU führt aus, dass relevante Studien jeweils Daten zu einer Patientenpopulation mit RDS-O erhalten müssen, die nach ROM-II-Kriterien diagnostiziert wurden. Zwar werden

diese Kriterien von der EMA als weitgehend akzeptiert beschrieben, die EMA weist allerdings auch auf Limitationen der ROM-II-Kriterien hin [9]. Zudem existieren gemäß S3-Leitlinie [16] auch andere Kriterien zur Festlegung der RDS-O Diagnose (Manning, Kruis-Kriterien, ROM-I- und ROM-III-Kriterien). Es erscheint daher nicht sinnvoll, das Einschlusskriterium zur Diagnose zur Studiaauswahl derart eng zu fassen, wie es der pU vorgenommen hat. Es wären stattdessen die Kriterien in einzelnen Studien zu prüfen und alle Studien in Abhängigkeit von der Eignung der Kriterien begründet ein- oder auszuschließen.

An dieser Stelle ist auch zu erwähnen, dass 2 von 3 vom pU eingeschlossenen Studien (MCP-103-302 und LIN-MD-31) Patienten rekrutierten, die in Bezug auf Obstipation modifizierten ROM-II-Kriterien entsprachen und damit den eigenen strikten Vorgaben des pU zum Einschlusskriterium E4 prinzipiell nicht entsprechen.

### **Einschlusskriterium E7**

Der pU gibt an, die Studien mit einer Mindestdauer von 12 Wochen in die Bewertung einzuschließen und begründet dies u. a. mit seiner Interpretation einzelner Aspekte aus dem EMA Dokument zur Durchführung von Studien für die Behandlung des RDS-O [9].

Der Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Die inhaltliche Begründung dafür ist in Abschnitt 2.3.1 dargestellt. Für die vorliegende Fragestellung wird eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten (24 Wochen) als notwendig angesehen.

#### **2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse**

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Linaclo tid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA keine relevanten Daten vorliegen (siehe Abschnitte 2.3.1 und 2.7.2.3.2), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

#### **2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

### **2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung**

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, Anhang 4-A bis 4-C) des Dossiers.

#### **Studienliste des pU**

Der pU benennt in seiner Studienliste 6 Studien für die Therapie mit Linaclotid, von denen er 3 Studien als relevant erachtet (MCP-103-202, MCP-103-302 und LIN-MD-31).

#### ***Bibliografische Literaturrecherche***

Zur Identifizierung von relevanten Studien zu Linaclotid war keine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da keine Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden.

Der pU hat zu Recht auf die Durchführung einer bibliografischen Recherche verzichtet.

#### ***Studienregister***

Der pU führte die laut Dossievorlagen geforderte Suche in Studienregistern (randomisierte kontrollierte Studien [RCT] mit dem zu bewertenden Arzneimittel) durch.

Aus der Prüfung der Suche in Studienregistern ergaben sich keine Mängel.

#### ***Zusammenfassung***

Obwohl die Suche in Studienregistern keine Mängel aufweist, wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov sowie auf dem ICTRP Search Portal durchgeführt.

Dabei wurden keine zusätzlichen Studien zu Linaclotid im relevanten Anwendungsgebiet identifiziert.

### **2.7.2.3.2 Studienpool**

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, Anhang 4-D, 4-E) des Dossiers.

Der Studienpool des pU enthält 3 Studien: MCP-103-202, MCP-103-302 und LIN-MD-31. Keine dieser Studien ist für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung relevant. Dies ist insbesondere damit begründet, dass in den Studien keine Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung stattgefunden hat und eine Unsicherheit besteht, ob eine symptomorientierte Behandlung möglich, ausreichend und flexibel war. Außerdem beträgt die Behandlungsdauer der Studien MCP-103-202 und LIN-MD-31 jeweils 12 Wochen und ist damit für die Bewertung der Zusatznutzens von Linaclotid zu kurz.

Eine detaillierte Erläuterung des Designs und der darauf folgenden Begründung für den Ausschluss der Studien ist dem Abschnitt 2.3.1 zu entnehmen.



#### **2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Es liegen keine relevanten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Linaclotid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vor. Die Angaben des pU werden daher nicht weiter kommentiert. Es sei jedoch darauf hinzuweisen, dass der pU in Modul 4 des Dossiers keine Charakterisierung der Patienten, die in die von ihm vorgelegten Studien eingeschlossen wurden, vorlegt.

#### **2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Linaclotid herangezogen.

#### **2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Linaclotid herangezogen.

#### **2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen**

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Linaclotid herangezogen.

#### **2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

##### **2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU schließt keine relevanten Studien mit Linaclotid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Festlegung des G-BA in die Bewertung ein. Die im Dossier getroffenen Aussagen zur Aussagekraft der Nachweise beziehen sich ausschließlich auf Studien, in denen die Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung nicht stattgefunden hat und unklar ist, ob die symptomorientierte Behandlung möglich, ausreichend und flexibel war (zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.3.1).

##### **2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU legt keine relevanten Studien mit Linaclotid im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung sowie symptomorientierte Behandlung [Obstipation, Blähungen, Krämpfe, Schmerzen]) vor. Die Aussagen, die im Dossier zur Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen getroffen werden, beziehen sich ausschließlich auf Studien, in denen die Ernährungsumstellung entsprechend ärztlichen Beratung nicht stattgefunden hat und unklar ist, ob die symptomorientierte Behandlung erlaubt, ausreichend und flexibel war (zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.3.1).

Auf dieser Basis leitet der pU einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Linaclotid für Patienten ab, die auf eine 4-wöchige Linaclotid-Therapie ansprechen und somit eine Verbesserung der RDS-O Symptomatik berichten (= Responder).

### **2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte**

#### **2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Linaclotid eingesetzt.

#### **2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weitere Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Linaclotid herangezogen.

#### **2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

#### **2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Der pU beschreibt, dass er im Rahmen der Nutzenbewertung keine Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht hat.

### **3 Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Erkrankung Reizdarmsyndrom (RDS; auch Colon irritabile bzw. irritable bowel syndrom [IBS] genannt) wird auf Basis der Rom-II- und Rom-III-Kriterien dargestellt [12,20]. Der Subtyp des mittelschweren bis schweren RDS mit Obstipation (RDS-O), zu dessen symptomatischer Behandlung Linaclotid zugelassen wurde, wird detailliert erläutert. Der Schweregrad des RDS wird mithilfe eines Punktwerts bestimmt. Dieser Punktwert wird mit Messinstrumenten bestimmt, die auf die Kriterien Schmerz, Distension, Darmfehlfunktion und Lebensqualität / globales Wohlfühlen fokussieren.

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Bisher gibt es laut pU „keine sicher begründete Therapieoption und damit auch keine gesicherte Standardtherapie, welche die Gesamtheit der Symptome des RDS umfasst.“ Allgemeine, aber laut pU nach Studienlage unklare Empfehlungen wie die Ernährungsumstellung oder eine Psychotherapie und auf Einzelsymptome gerichtete Arzneimittel, z. B. osmotische Laxanzien, werden angeführt. Für die Indikation RDS-O und die gleichzeitige Wirkung auf mehrere Symptome wie Schmerzen und Regulation der Darmfunktion ist derzeit kein anderes Arzneimittel zugelassen.

##### **3.1.3 Prävalenz und Inzidenz**

###### **GKV-Patienten in der Zielpopulation**

Der pU beruft sich auf eine Befragungsstudie, die in 8 europäischen Ländern zur Prävalenz des RDS durchgeführt wurde [21]. Auf dieser Grundlage nimmt er eine Prävalenz von 7 % für Deutschland an, die sowohl diagnostizierte als auch undiagnostizierte und damit nur durch die Befragung erhobene Fälle einschließt. In dieser Publikation aus dem Jahr 2003 werden weiterhin Daten zur Häufigkeit der Subtypen des RDS erwähnt. Demnach hat der Subtyp RDS-O einen Anteil von 16 % mit der Rom-II-Klassifikation, bzw. 34 % nach Selbsteinschätzung der Befragten mit RDS. Der pU wählt dann den Wert ein Drittel, der in der aktuellen deutschen Leitlinie erwähnt wird [16]. Weiterhin setzt der pU nach Drossman et al. [22] an, dass 60 % in die Schweregrade mittelschweres und schweres RDS fallen; diese Verteilung wird auch für den Subtyp RDS-O angenommen.

###### **Bewertung des Instituts**

Insgesamt ist die Herleitung der Größe der Zielpopulation nachvollziehbar und angesichts der Datenlage angemessen. Der pU hat aber keine Unsicherheit bei der Berechnung

berücksichtigt. Daher wird jeweils eine Unsicherheit von  $\pm 10\%$  bei den Schritten Bestimmung der Prävalenz des RDS und Anteil mittelschwerer und schwerer Verläufe unter den Betroffenen angenommen. Weiterhin werden die Werte für den Anteil des RDS-O aus der Publikation von Hungin et al. [21] als unterer und oberer Wert einer Spanne angesetzt.

Darüber hinaus ist kritisch anzumerken, dass weder in Drossman et al. [22] noch in Layer et al. [16] eine Quelle für die Anteile nach Schweregraden genannt werden. Für Drossman et al. ist auch die Frage zu diskutieren, ob die Einschätzung der Autoren auf Deutschland übertragbar ist.

### **Entwicklung von Prävalenz und Inzidenz**

Der pU verweist darauf, dass es kaum verlässliche epidemiologische Daten gibt und daher keine Aussage „zu Änderungen der Prävalenz und Inzidenz des RDS gemacht werden“ können.

#### **3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Der pU gibt an, dass 821 423 Personen in die Zielpopulation fallen. Da das Arzneimittel zunächst über einen Monat verabreicht werden soll, um dann bei jedem Patienten individuell zu prüfen, ob sich Symptome gebessert haben, unterscheidet der pU die beiden Subgruppen der Responder und der Non-Responder. Der pU geht bei seinen Berechnungen davon aus, dass zwischen ca. 312 000 und 448 000 auf die Responder entfallen.

Berücksichtigt man die Unsicherheit ergibt sich eine Zielpopulation in der Spanne von 340 000 bis 1,066 Millionen.

Um den Anteil der Responder zu berechnen, muss man kurz auf die klinischen Zulassungsstudien eingehen. Als Endpunkte zieht der pU die Ansprechraten bei abdominalen Schmerzen und Beschwerden und die Ansprechraten bezogen auf den Grad der Verbesserung der RDS-Symptome heran. Für den ersten Endpunkt gilt, dass ein Patient „eine mindestens 30 %-ige Besserung während mindestens 50 % der Behandlungsphase verspürte“ (siehe Modul 3 des Dossiers, S. 29 mit Verweis auf die Fachinformation [3]). Für den zweiten Endpunkt gilt, dass ein Patient über „mindestens 50 % der Behandlungsphase eine erheblicher oder vollständige Besserung seiner RDS-Symptome verspürte“ (siehe Modul 3 des Dossiers, S. 29).

Die Responderrate in dem Arm, der Linaclotid erhalten hat, stellt allerdings die Response unter Studienbedingungen dar. Das bedeutet, dass die Patienten nicht explizit eine Ernährungsberatung erhalten haben und dass ggf. notwendige Begleitmedikation zur Behandlung der Symptome der Erkrankung in großem Umfang nicht gegeben bzw. nicht angepasst werden durfte. Deshalb ist die Responderrate für die Abschätzung, wie viele Patienten unter Bedingungen des Behandlungsalltags eine Response haben, mit Unsicherheit behaftet. Mangels anderer Informationen wird dies hier nur diskutiert. Die Berechnungen des Instituts beziehen sich bei der Berechnung der Responder- und Non-Responder-

Subpopulationen auf die Daten aus den Studien des pU. Der Anteil der Responder, also der Patienten, die eine Dauerbehandlung mit Linaclotid erhalten, könnte im Verhältnis zu den Non-Respondern deutlich höher als auch deutlich niedriger ausfallen.

Tabelle 8: Zielpopulation nach eigenen Berechnungen

Berechnungsschritt	Wert	Unterer Wert	Oberer Wert	Wert des pU
Prävalenz RDS	7,4 % ± 10 % <sup>a</sup>	3 931 093	4 752 516	4 107 112
Anteil RDS-O	16 % bis 34 %	628 975	1 615 855	1 369 037
Anteil mittelschwere und schwere Verläufe	60 % ± 10 % <sup>a</sup>	339 647	1 066 464	821 423
Linaclotid (Responder)	38 % bis 54,5 %	129 066–185 113	405 256–581 223	312 141–447 645
Linaclotid (Non-Responder)	45,5 % bis 62 %	154 200–210 581	484 175–661 128	373 748–509 282
a: Die Unsicherheit wird berechnet, indem ein Anteil von ± 10% angesetzt wird. pU: pharmazeutischer Unternehmer; RDS: Reizdarmsyndrom; RDS-O: Reizdarmsyndrom mit Obstipation				

### 3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Allgemein gelten die Bedingungen zur Erstattung von Arzneimitteln. Damit können alle Arzneimittel, die nicht von der GKV erstattet werden (sogenannte OTC-Präparate), auch nicht zu Lasten der GKV berechnet werden, wenn sie nicht unter die Ausnahmetatbestände fallen. Weiterhin werden Arzneimittel, die off-label gegeben werden, nicht generell zu Lasten der GKV angesetzt.

Da Linaclotid additiv zu einer bestehenden symptomorientierten Behandlung gegeben werden kann, sind im Grunde für den Vergleich der Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie nur die Kosten für das Arzneimittel Linaclotid und ggf. fach- und gebrauchsgetriebene zusätzliche Leistungen zu veranschlagen. Allerdings stellt der pU weder pro Patient noch für die gesamte Zielpopulation die gesamten Jahrestherapiekosten gegenüber.

Beim Kostenansatz für die zweckmäßige Vergleichstherapie „Ernährungsberatung“ folgt der pU dem Vorschlag des G-BA (siehe Modul 3 des Dossiers, S. 38f). Zusätzliche Kosten für die Ernährungsberatung entstehen daher nicht.

#### 3.2.1 Behandlungsdauer

Die Behandlungsdauer für das zu bewertende Arzneimittel ist nachvollziehbar. Die Behandlungsdauer für einzelne symptomorientierte Therapieoptionen ist nicht immer

nachvollziehbar, auch wenn beispielsweise die vorherrschende Expertenmeinung sagt, dass man Laxanzien nach 3 Tagen Stuhlkaenz einsetzen kann.

### 3.2.2 Verbrauch

Soweit man den Annahmen des pU folgt, dass die symptomatische Therapie ganzjährig durchgeführt werden muss, sind die Angaben nachvollziehbar. Sie werden bis auf Psychotherapie und das bei der Verordnung von Imipramin notwendige Ruhe-EKG für die ganze Zielpopulation angesetzt.

Zahnärztliche Karieskontrolle wird nicht nur bei der Einnahme von Imipramin empfohlen und ist auch eine Leistung, die Patienten per se in Anspruch nehmen, so dass sie nicht als Kosten in der symptomorientierten Behandlung berücksichtigt wird.

Der pU hat die Verordnung einer Psychotherapie auf die Patienten in der Zielpopulation „mit somatoformen Störungen bei Vorliegen einer psychischen Krankheit als Folge schwerer chronischer Krankheitsverläufe (20 % der Patienten)“ beschränkt. Diese Begrenzung der Verordnung ist nachvollziehbar.

Allerdings ist dann davon auszugehen, dass wiederum nur ein Teil dieser Patienten eine Psychotherapie erhält, da sie nicht als Dauertherapie über viele Jahre durchgeführt wird. Die Psychotherapie wird daher als Leistung nur für die Patienten mit neu aufgetretenem RDS angenommen. Dies wäre eine Teilmenge der jährlich neu auftretenden Fälle und damit deutlich geringer als die vom pU angesetzten 20 %.

### 3.2.3 Kosten

Kosten entstehen für Linaclotid sowie für folgende weitere Bestandteile einer symptomorientierten Behandlung: Psychotherapie, Amitryptilin und Imipramin, wenn sie im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzepts zur Schmerzbehandlung verordnet werden.

Die Gabe von Imipramin zur Schmerzbehandlung im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzepts erfolgt laut Fach- und Gebrauchsinformation [23] mit 10 bzw. 25 mg Tabletten. Der Preis der N3-Packung mit einer Wirkstoffstärke von 25 mg liegt bei 14,40 € mit Rabatt.

Die weiteren Arzneimittel werden nicht von der GKV erstattet, wie der pU zu Tabelle 3-13 im Modul 3 (S. 48ff) richtigerweise anmerkt. Auch die Laxanzien gelten laut Anlage 1 zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie nicht als zugelassene Ausnahme zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach §34 Abs. 1 Satz 1 SGB V [24].

Für den kleinen Teil der Zielpopulation, die eine Psychotherapie erhält, sei darauf hingewiesen, dass anstelle der vom pU angesetzten Langzeittherapie (bis zu 50 Sitzungen) auch eine Kurzzeittherapie (bis zu 25 Sitzungen) möglich wäre, die bei etwas mehr als der Hälfte der Kosten der Langzeittherapie läge.

### 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Die Kosten für zusätzliche Leistungen bei der Verordnung von Amitryptilin und Imipramin sind von der Fach- und Gebrauchsinformation gedeckt.

### 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU weist keine Gesamtkosten auf Ebene eines einzelnen Patienten wie auf Ebene der der GKV entstehenden Jahrestherapiekosten aus. Auch wenn dem pU zuzugestehen ist, dass eine symptomorientierte Behandlung schwer berechenbar ist, halten wir dieses Vorgehen für nicht nachvollziehbar.

Das Institut hat auf Basis der erstattungsfähigen Elemente der symptomorientierten Behandlung die Jahrestherapiekosten neu berechnet. Im Folgenden werden nur die Jahrestherapiekosten je Responder berechnet.

Tabelle 9: Erstattungsfähige Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Therapie	Kosten Arzneimittel (365 Tage) in €	Kosten zusätzlicher Leistungen in €	Summe in €	Anmerkungen
Linaclotid	1050,60 <sup>a</sup>	nur bei einem kleinen Teil der Patienten	1050,60 <sup>a</sup>	
Symptomorientierte Behandlung bestehend aus				
Amitryptilin	111,51 <sup>b</sup>	20,67 <sup>b</sup>	132,18 <sup>b</sup>	alternativ Amitryptilin oder Imipramin
Imipramin	52,56–315,36 <sup>b</sup>	20,42 <sup>b</sup>	72,98–335,78 <sup>b</sup>	alternativ Amitryptilin oder Imipramin
Psychotherapie Kurzzeit	nicht zutreffend	nicht zutreffend	wird nicht berücksichtigt	fallen per annum für einen Teil der 20 % der Patienten an, die der pU ausweist
Psychotherapie Langzeit	nicht zutreffend	nicht zutreffend	wird nicht berücksichtigt	fallen per annum für einen Teil der 20 % der Patienten an, die der pU ausweist
a: Berechnung des pU b: Berechnung des Instituts pU: pharmazeutischer Unternehmer				

Tabelle 10: Jahrestherapiekosten pro Patient

Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient in €
Linaclotid (Responder)	1123,58–1182,78 <sup>a</sup>
Linaclotid (Non-Responder)	159,34–218,54 <sup>a</sup>
Symptomorientierte Behandlung als zweckmäßige Vergleichstherapie	72,98–335,78 <sup>a</sup>
a: Berechnung des Instituts	

Wie angemerkt, können weitere Kosten für einen kleinen Anteil von Patienten per annum aus Psychotherapie und Laborkontrollen bei Nebenwirkungen der Therapie mit Linaclotid anfallen. Die Kosten für die Psychotherapie verteilen sich auch auf das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie im Rahmen der Weiterführung der symptomorientierten Behandlung und wurden deshalb nicht berücksichtigt.

### 3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU zieht die aus den Studien zu Linaclotid bekannte Rate an Patienten ab, die die Therapie abbrechen. Er geht davon aus, da es kein Konkurrenzprodukt gibt, dass die Zielpopulation erreicht werden kann.

### 3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Alle Daten, die für die Berechnung der Zielpopulation herangezogen wurden, sind mit Unsicherheit behaftet, die in die Berechnungen des Instituts einbezogen wurde. Die Angaben des pU liegen aber innerhalb der vom Institut ausgewiesenen Spanne.

Beim Vergleich der Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien lässt der pU eine Gegenüberstellung der Jahrestherapiekosten pro Patient und für die Zielpopulation vermissen. Bei den eigenen Berechnungen hat das Institut die Vorgaben der GKV bei der Erstattung von Arzneimitteln berücksichtigt und ist auch nicht immer den Annahmen des pU gefolgt.



## **4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers**

### **4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)**

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 und in Kapitel 5 dieses Dokuments.

### **4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)**

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

#### **Allgemeine Angaben zum Arzneimittel**

In Abschnitt 2.1.2 des Dossiers beschreibt der pU in nachvollziehbarer Weise den Wirkmechanismus von Linaclotid sowie einer Auswahl anderer Arzneimittel für die symptomatische Therapie des RDS-O. Seine Auswahl basiert der pU auf den in der deutschen S3-Leitlinie [16] aufgeführten Behandlungsmöglichkeiten. Die in der S3-Leitlinie genannte Behandlungsmöglichkeit mit Entschäumern nennt er allerdings nicht. Entschäumer werden aber vom pU selbst auch an der anderen Stelle im Dossier als Behandlungsmöglichkeit genannt (z. B. in Abschnitt 4.3.1.2.1 in Modul 4).

Es ergeben sich hieraus keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

#### **Zugelassene Anwendungsgebiete**

Die in Abschnitt 2.2 im Modul 2 des Dossiers gemachten Angaben zum Indikationsgebiet sowie zum Zulassungsstatus international erscheinen umfassend.

### **4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)**

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Abschnitt 3.4 des Dossiers soll Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung benennen, die sich aus diversen Quellen (z. B. Fach- und Gebrauchsinformation, dem Risk-Management-Plan) ergeben.

Der pU stellt in Abschnitt 3.4.1 die relevanten Angaben aus den Abschnitten 4.2 bis 4.6 der Fachinformation [3] dar. Der pU ist in seinen Angaben zur Art der Anwendung inkonsistent. Zunächst koppelt der pU die Einnahme von Linaclotid mit dem Frühstück. An späterer Stelle wird die Einnahme nicht auf eine bestimmte Mahlzeit beschränkt. Letzteres entspricht der Art der Anwendung in der Fachinformation. Maßnahmen bei einer Überdosierung werden vom pU in Abschnitt 3.4.1 nicht erwähnt. Für die Nutzenbewertung ergibt sich hieraus keine Konsequenz.

Abschnitt 3.4.2 des Dossiers soll Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung benennen, die sich aus Anhang IV des EPAR ergeben. Da der EPAR zu Linaclotid keinen Anhang IV enthält [15], wurden vom pU zu diesem Abschnitt keine entsprechenden Angaben gemacht.

Die vom pU in Abschnitt 3.4.3 gemachten Angaben sind im Abgleich mit den Inhalten des Risk-Management-Plans umfassend.

## 5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Linaclotid wird zur symptomatischen Behandlung des mittelschweren bis schweren Reizdarmsyndroms mit Obstipation (RDS-O) bei Erwachsenen angewendet [3].

### 5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die vom pU in die Bewertung eingeschlossenen Studien sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Linaclotid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht relevant.

Tabelle 11 stellt das Ergebnis der des Zusatznutzens von Linaclotid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 11: 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.

### 5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar des Instituts
Linaclotid (Responder)	312 141–447 645 <sup>a</sup>	Dies ist die eigentliche Zielpopulation für die Dauergabe. Nach Berechnungen des Instituts kann die Zielpopulation sowohl deutlich kleiner (129 066–185 113 <sup>b</sup> ) als auch deutlich größer (405 256–581 223 <sup>b</sup> ) sein als vom pU veranschlagt. Weiterhin weisen die aus den Studien des pU berechneten Anteile Responder und Non-Responder Unsicherheit auf, da die Übertragbarkeit unklar bleibt.
Linaclotid (Non-Responder)	373 748–509 282 <sup>a</sup>	Diese Subpopulation durchläuft einen Anfangstherapieversuch von 4 Wochen und kommt für eine Dauerbehandlung mangels Ansprechen nicht in Frage. Nach Berechnungen des Instituts kann diese Subpopulation sowohl deutlich kleiner (154 200–210 581 <sup>b</sup> ) als auch deutlich größer (484 175–661 128 <sup>b</sup> ) sein als vom pU veranschlagt.
a: Angabe des pU b: Berechnungen des Instituts GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

### 5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar des Instituts
Linaclotid (Responder)	erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem RDS-O	1123,58–1182,78 <sup>a</sup>	Der pU gibt keinen Wert an, daher sind dies die vom Institut errechneten Jahrestherapiekosten.
Linaclotid (Non-Responder)	erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem RDS-O	159,34–218,54 <sup>a</sup>	Der pU gibt keinen Wert an, daher sind dies die vom Institut errechneten Jahrestherapiekosten.
Symptomorientierte Behandlung	erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem RDS-O	72,98–335,78 <sup>a</sup>	Der pU gibt keinen Wert an, daher sind dies die vom Institut errechneten Jahrestherapiekosten.
a: Berechnungen des Instituts GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RDS-O: Reizdarmsyndrom mit Obstipation			

## 5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

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

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

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

*Constella sollte angewendet werden, wenn organische Erkrankungen ausgeschlossen wurden und mittelschweres oder schweres RDS-O diagnostiziert wurde.*

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

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

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

## 6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV). Bundesgesetzblatt Teil 1 2010; (68): 2324-2328.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 11.06.2013 [Zugriff: 28.06.2013]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/62-492-711/VerfO\\_2013-06-11.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/62-492-711/VerfO_2013-06-11.pdf).
3. Almirall. Constella 290 Mikrogramm Hartkapseln: Fachinformation [online]. 11.2012 [Zugriff: 08.07.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Quigley EM, Tack J, Chey WD, Rao SS, Fortea J, Falques M et al. Randomised clinical trials: linaclotide phase 3 studies in IBS-C; a prespecified further analysis based on European Medicines Agency-specified endpoints. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 37(1): 49-61.
5. Ironwood, Almirall. 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; study MCP-103-302; clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.
6. Johnston JM, Kurtz CB, Macdougall JE, Lavins BJ, Currie MG, Fitch DA et al. Linaclotide improves abdominal pain and bowel habits in a phase IIb study of patients with irritable bowel syndrome with constipation. *Gastroenterology* 2010; 139(6): 1877-1886.
7. Ironwood. 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: study MCP-103-202; clinical study report [unveröffentlicht]. 2009.
8. Almirall. 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; study LIN-MD-31; clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.
9. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Points to consider on the evaluation of medicinal products for the treatment of irritable bowel syndrome [online]. 19.03.2003 [Zugriff: 08.07.2013]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003187.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003187.pdf).
10. Almirall. Duration of disease in days: ISE; intention-to-treat population; studys MCP-103-302, Lin-MD-31 [unveröffentlicht]. 2013.
11. European Medicines Agency. Constella: linaclotide; rapporteur and co-rapporteur day 150 joint response assessment report; overview [unveröffentlicht]. 2012.

12. Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Müller-Lissner SA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* 1999; 45(Suppl 2): II43-II47.
13. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130(5): 1480-1491.
14. Almirall. Use of concomitant medication by specific category and study: intention-to-treat population; studys MCP-103-302, Lin-MD-31, MCP-103-202 [unveröffentlicht]. 2013.
15. European Medicines Agency. Constella: European public assessment report [online]. 20.09.2012 [Zugriff: 08.07.2013]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002490/WC500135624.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002490/WC500135624.pdf).
16. Layer P, Andresen C, Pehl C, Allescher H, Bischoff SC, Claßen M et al. 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). *Z Gastroenterol* 2011; 49(2): 237–293.
17. National Institute for Health and Clinical Excellence. Irritable bowel syndrome in adults: diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care; clinical practice guideline [online]. 09.2012 [Zugriff: 03.07.2013]. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11927/39746/39746.pdf>.
18. Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen. Merkblatt: Reizdarmsyndrom [online]. 21.04.2011 [Zugriff: 03.07.2013]. URL: <http://www.gesundheitsinformation.de/merkblatt-reizdarmsyndrom.195.de.html>.
19. Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen. Reizdarmsyndrom: welche der häufig eingesetzten Mittel können nachweislich helfen [online]. 21.04.2011 [Zugriff: 10.07.2013]. URL: <http://www.gesundheitsinformation.de/reizdarmsyndrom-welche-der-haeufig-eingesetzten-mittel-koennen.86.de.html>.
20. Thompson WG, Dotevall G, Drossman DA, Heaton KW, Kruis W. Irritable Bowel Syndrome: guidelines for the diagnosis. *Gastroenterology International* 1989; 2(2): 92-95.
21. Hungin AP, Whorwell PJ, Tack J, Mearin F. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40,000 subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17(5): 643-650.
22. Drossman DA, Chang L, Bellamy N, Gallo-Torres HE, Lembo A, Mearin F et al. Severity in irritable bowel syndrome: a Rome Foundation Working Team report. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(10): 1749-1759.
23. Neuraxpharm Arzneimittel. Imipramin-neuraxpharm: Fachinformation [online]. 03.2011. URL: <http://www.neuraxpharm.de>.

24. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie: gesetzliche Verordnungsausschlüsse in der Arzneimittelversorgung und zugelassene Ausnahmen; zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht) [online]. 05.06.2013 [Zugriff: 08.07.2013]. URL: <http://www.g-ba.de/downloads/83-691-323/AM-RL-I-OTC-2013-06-05.pdf>.



**Anhang A – Angaben des pU zum Anteil von Patienten, die mindestens eines der Arzneimittel der individueller symptomorientierten Behandlung eingenommen haben**

Tabelle 14 enthält Angaben des pU zum Anteil von Patienten, die laut pU mindestens eines der Arzneimittel der individuellen symptomorientierten Behandlung eingenommen haben [14].

Tabelle 14: Anteil von Patienten, die laut pU mindestens eines der Arzneimittel der individueller symptomorientierten Behandlung eingenommen haben (ITT-Population) – RCT, direkter Vergleich: Linaclotid vs. Placebo [14]

Studie	MCP-103-302				LIN-MD-31				MCP-103-202			
	Placebo (N = 403)		Linaclotid (N = 401)		Placebo (N = 395)		Linaclotid (N = 405)		Placebo (N = 85)		Linaclotid (N = 84)	
Kategorie	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	337	83,62	285	71,07	305	77,21	257	63,45	47	55,29	42	50,0
2	351	87,09	315	78,55	325	82,27	291	71,85	57	67,05	55	65,47
3 <sup>a</sup>	363	90,07	325	81,04	340	86,07	312	77,03	60	70,58	60	71,42

Arzneimittelklassen (abgebildet über ATC-Codes), die laut pU als symptomorientierte Behandlung in den Studien eingenommen wurden<sup>b</sup>:

	Quellmittel	Osmotisch wirkende Laxanzien	Kontaktlaxanzien	Probiotika	SSRI	NSMRI	Andere Antidepressiva	Andere Mittel bei funktionellen Störungen des Darms	Mittel bei funktionellen gastrointestinalen Störungen	Antacida	NSAR	Anilide (Paracetamol)
<b>Kategorie 1</b>	A06AC	A06AD	A06AB	QA07F	N06AB	N06AA	N06AX	A03AX	A03	A02A		
<b>Kategorie 2</b>	A06AC	A06AD	A06AB	QA07F	N06AB	N06AA	N06AX	A03AX	A03	A02A	M01A	
<b>Kategorie 3<sup>a</sup></b>	A06AC	A06AD	A06AB	QA07F	N06AB	N06AA	N06AX	A03AX	A03	A02A	M01A	N02BE

a: Tabelle 4-13 (Modul 4) des Dossiers der pU enthält die Ergebnisse der Analyse auf Basis der Kategorie 3.  
b: Die Bezeichnung von ATC-Codes wurde vom IQWiG ergänzt.  
ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches-Klassifikationssystem; ITT: intention to treat; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: Anzahl der Patienten in der ITT-Population; NSAR: nicht steroidale Antiphlogistika und Antirheumatika; NSMRI: nicht selektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

## **Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)**

### **Externe Sachverständige**

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Breidert, Matthias	nein	ja / nein	ja / nein	nein / nein	ja	nein

### **Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen**

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

*Ergänzende Frage zu Frage 2:* Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Ergänzende Frage zu Frage 3:* Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Frage 4:* Haben Sie und / oder hat die Einrichtung<sup>2</sup>, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Ergänzende Frage zu Frage 4:* Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

---

<sup>2</sup> Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

*Frage 5:* Haben Sie und / oder hat die Einrichtung<sup>2</sup>, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?