

# Anlage III



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## **Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V**

Datum	22. August 2013
Stellungnahme zu	Linaclotid, Nr. 183, A13-21, Version 1.0, 30.07.2013
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a>

*Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.*

*Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.*

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Einleitung</u></b></p> <p><b>Definition des Reizdarmsyndroms</b></p> <p>Das Reizdarmsyndrom (RDS) ist gekennzeichnet durch länger als drei Monate anhaltende auf den Darm bezogene Beschwerden, die relevant die Lebensqualität beeinträchtigen und nicht durch andere Erkrankungen erklärt sind.</p> <p>Die Diagnose wird auf Basis der klinischen Symptomatik und nach Ausschluss anderer Ursachen der Beschwerden anhand eines Kriterienkatalogs gestellt.</p> <p>Es gibt dabei keinen allgemein akzeptierten Kriterienkatalog für die Diagnosestellung des RDS. Die von Manning et al. (1) und Kruis et al. (2) publizierten Kriterien wurden weiter entwickelt und als ROM-Kriterien I, II und III publiziert (3–6).</p> <p>Für die Darstellung der Schwächen der Kriterienkataloge wird auf die S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) verwiesen (7). Ein wichtiger Unterschied zwischen den Rom-Kriterien II und III ist, dass die Rom-III-Kriterien die zur Diagnosestellung geforderte Beschwerdedauer von zwölf Wochen innerhalb der letzten zwölf Monate (Rom II) auf neun Tage innerhalb der letzten drei Monate (Rom III) reduzieren. Hierdurch besteht die Gefahr, auch banale und selbstlimitierte Beschwerden als RDS zu interpretieren.</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Klinische Symptomatik und Verlauf des RDS</b></p> <p>Typische Symptome des RDS sind insbesondere Veränderungen von Stuhlfrequenz und Konsistenz, Blähungen und das Gefühl der abdominalen Distension, abdominale Schmerzen und Veränderungen der Stuhlpassage (z. B. das Gefühl der inkompletten Entleerung), sowie typischerweise eine Besserung der Beschwerden durch Stuhlentleerung. Die klinische Symptomatik des RDS ist heterogen: So unterscheidet sich das Beschwerdebild interindividuell; aber auch intraindividuell kommt es zu Veränderungen der Intensität und des Symptombildes im Verlauf.</p> <p>Sieben Jahre nach Diagnosestellung haben 55 % der RDS-Patienten weiterhin Beschwerden im Sinne eines RDS nach den Rom-I-Kriterien, 13 % der Patienten sind beschwerdefrei und die übrigen Patienten haben geringere abdominale Beschwerden, die nicht mehr die Kriterien des RDS erfüllen (8).</p> <p>Patienten mit RDS weisen eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität im Vergleich zu Gesunden auf, sowohl bei Messung mit allgemeinen Instrumenten (SF36) als auch bei Messung mit validierten erkrankungsspezifischen Instrumenten (IBS-QOL; FDDQL). Die Einschränkung der Lebensqualität ist bei RDS-Patienten in der Untersuchung von Whitehead et al. – gemessen mittels SF36 – sogar größer als bei den untersuchten Patienten mit Herzinsuffizienz (9).</p> <p><b>Subgruppen des RDS</b></p> <p>Je nach vorherrschendem klinischen Symptom lassen sich Patienten mit RDS in verschiedene Subgruppen einteilen. Dies ist insbesondere sinnvoll, weil sich die Therapie an den Symptomen orientiert und sich therapeutische Konzepte für die verschiedenen Subgruppen daher un-</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>terscheiden.</p> <p>Patienten mit RDS und vorherrschender Obstipation werden unter der Bezeichnung RDS-O zusammengefasst.</p> <p><b>Pathogenese des RDS</b></p> <p>Störungen der intestinalen Barrierefunktion, der Motilität und der viszeralen Sensibilität sind bei Untergruppen von Patienten mit RDS beschrieben. Die Pathogenese des RDS ist jedoch nicht geklärt.</p> <p><b>Therapie des RDS</b></p> <p>In Ermangelung eines kausalthérapeutischen Behandlungsansatzes erfolgt eine symptomatische Therapie zur Verbesserung der Lebensqualität.</p> <p>Die Therapie orientiert sich dabei an der Art und Intensität der beim jeweiligen Patienten vorliegenden Symptome und bedarf einer Anpassung im Verlauf bei Veränderungen des Symptombildes oder der Symptomintensität und in Abhängigkeit vom Ansprechen auf die Behandlung.</p> <p>Unterscheiden muss man eine kontinuierliche, über einen längeren Zeitraum erfolgende Therapie zur Verminderung der Symptome und Verbesserung der Lebensqualität von der Akuttherapie bei intermittierender Exazerbation der Symptome. Die Akuttherapie („Rescue-Therapie“) kann zusätzlich zu der kontinuierlichen Therapie nach Bedarf eingesetzt werden.</p> <p><b>Therapeutische Ansätze mit belegter Wirksamkeit bei RDS-O</b></p> <p><u>Spasmolytika</u></p> <p>Eine Metaanalyse von 33 randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zeigt die Überlegenheit von Spasmolytika gegenüber Placebo bezüglich</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Reduktion des Risikos für anhaltende abdominelle Beschwerden (10–12).</p> <p><u>Ausgewählte Probiotika</u></p> <p>Metaanalysen von RCTs, sowie einzelne RCTs belegen, dass Probiotika im Vergleich zu Placebo Symptome des RDS verringern können (13–15). Differenziert werden muss hierbei nach probiotischer Spezies und zu behandelndem Symptom.</p> <p><u>Lösliche Ballaststoffe</u></p> <p>Eine Metaanalyse von 17 RCTs zeigte eine Besserung der Abdominalbeschwerden allerdings nur für lösliche Ballaststoffe und nur in geringem Ausmaß (11;12;16).</p> <p><u>Macrogol als osmotisches Laxans</u></p> <p>Für das osmotische Laxans Marcogol liegt als einziges Laxans ein Wirksamkeitsbeleg durch eine RCT bei RDS-O vor, die allerdings ausschließlich jüngere Patienten untersuchte (17). Bei Patienten mit chronischer Obstipation ist die Wirksamkeit von Macrogol durch eine Metaanalyse mehrerer RCTs gut belegt (18).</p> <p><u>Antidepressiva</u></p> <p>Metanalysen belegen die Wirksamkeit von SSRI und TCA bei RDS mit Schmerzen und psychischer Komorbidität (11;19–21). Positive Studien bei RDS-O liegen für Fluoxetin und Paroxetin vor (22;23).</p> <p>SSRI sind den TCA bei RDS-O vorzuziehen, da TCA durch die anticholinergen Nebenwirkungen die Obstipation verstärken können.</p> <p><b>Therapeutische Wirksamkeit in Subgruppen</b></p> <p>Für andere Arzneimittel zur Behandlung funktioneller gastrointestinaler</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Beschwerden, z. B. für Prucaloprid zur Behandlung der Obstipation, ist eine geschlechtsspezifisch unterschiedliche Wirkung gefunden worden: Für Prucaloprid konnte bei Männern keine Wirksamkeit nachgewiesen werden, so dass die Zulassung nur zur Behandlung der chronischen Obstipation bei Frauen erfolgte.</p> <p>Es ist daher für Linaclotid zu fordern, für beide Geschlechter einen eigenständigen Wirksamkeitsnachweis zu erbringen.</p> <p><u>Ergänzende Anmerkung:</u> Es gibt keine kontrollierte Studie, die einen therapeutischen Effekt für eine Ernährungsumstellung beim RDS-O belegt. Ernährungsumstellung ist daher keine wirksame Behandlungsmaßnahme beim RDS-O.</p> <p><b>Linaclotid als weiteres Behandlungsprinzip für Patienten mit RDS-O</b></p> <p>Das Peptid Linaclotid ist ein weiterer medikamentöser Therapieansatz mit neuem Wirkprinzip. Es ist ein selektiver GC(Guanylat-Cyclase)-C-Rezeptor-Agonist der im Darm an die GC-C-Rezeptoren bindet. Es induziert intra- und extrazellulär die Produktion von cyclischem GMP (cGMP). Intrazelluläres cGMP führt über eine Aktivierung des Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulators (CFTR) zu einer verstärkten Sekretion von Chlorid und Bicarbonat in das Darmlumen. Als Folge wird die Darmpassage beschleunigt und der Obstipation entgegengewirkt (24). Diskutiert wird, dass cGMP zusätzlich die Schwelle der Schmerzwahrnehmung im Kolon erhöht.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung Seiten 3, 4, 12–14	<p><b><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></b></p> <p>Der G-BA hat für Linaclotid als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt: (A) Ernährungsumstellung entsprechend ärztlicher Beratung und <b>nach Bedarf zusätzlich</b> (B) symptomorientierte Behandlung für die Symptome Obstipation, Blähungen, Krämpfe und Schmerzen.</p> <p>Diese beiden therapeutischen Prinzipien sind getrennt zu betrachten:</p> <p><b>(A) Ernährungsumstellung gemäß ärztlicher Beratung:</b></p> <p>Es gibt keine generellen Lebensstil- oder Ernährungsempfehlungen beim RDS (25). Keine der kontrollierten Studien zum Einfluss von Ernährungsumstellung auf die Symptome des RDS-O hat einen therapeutischen Effekt gezeigt. Da keine kontrollierten Studien vorliegen, die den Nutzen einer Ernährungsumstellung beim RDS-O belegen, kann diese weder empfohlen, noch als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen werden. Auch die vom IQWiG angeführten Leitlinien (10;25) empfehlen keine Ernährungsumstellung beim RDS-O.</p> <p>Anmerkung: Eine Ernährungsumstellung ist dann indiziert, wenn neben dem RDS weitere gastroenterologische Erkrankungen,</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wie z. B. eine Nahrungsmittelallergie oder eine Kohlenhydratmalabsorption vorliegen, welche eine Ernährungsumstellung erfordern.</p> <p><b>Die AkdÄ stimmt daher der Festlegung von Ernährungsumstellung gemäß ärztlicher Beratung als zweckmäßige Vergleichstherapie bei RDS-O für Linaclotid nicht zu.</b></p> <p>Die Beibehaltung der bisherigen Ernährungs- und Lebensgewohnheiten in der Zulassungsstudie ist sinnvoll, da sie einen validen Vergleich von Linaclotid mit Placebo erlaubt.</p> <p><b>(B) Symptomorientierte Behandlung für die Symptome Obstipation, Blähungen, Krämpfe und Schmerzen:</b></p> <p>In Ermangelung eines kausalen Therapieansatzes erfolgt die Behandlung des RDS-O symptomorientiert. Für folgende Therapieprinzipien ist dabei ein therapeutischer Effekt durch RCTs beim RDS-O belegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Spasmolytika,</li> <li>– ausgewählte Probiotika,</li> <li>– lösliche Ballaststoffe,</li> <li>– osmotisches Laxans (Macrogol),</li> <li>– Antidepressiva (vorzugsweise SSRI).</li> </ul> <p><b>Die AkdÄ stimmt der Festlegung der symptomatischen Therapie des RDS-O als zweckmäßige Vergleichstherapie zu.</b></p>	



Stellungnehmer:

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Insbesondere unterstützt die AkdÄ die Aussage des IQWiG, dass aufgrund der fluktuierenden Symptomatik und Symptom schwere die Möglichkeit der Anpassung der symptomatischen Therapie an die aktuelle Symptomatik ein notwendiges Merkmal der zweckmäßigen Vergleichstherapie sein muss. Dies betrifft sowohl die Möglichkeit des An-/Ab- und Umsetzens der Arzneimittel mit nachgewiesener Wirksamkeit beim RDS, als auch die Anpassung der Dosierung.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie setzt damit zwingend voraus, dass eine Anpassung der Therapie nach Bedarf im Verlauf erfolgt.</p> <p>(Bei symptomatischer Therapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie ist es nicht beurteilungsrelevant, dass die aufgeführten Arzneimittelwirkstoffe nur eine Zulassung zur Behandlung des Symptoms, nicht aber zur Behandlung des RDS-O haben.)</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung Seite 7</p>	<p><b><u>Eingeschlossene Studien</u></b></p> <p><b>Methodische Vorbemerkungen</b></p> <p>Um einen Zusatznutzen von Linaclotid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu untersuchen, gibt es zwei mögliche Anwendungsszenarien:</p> <p>1. Anwendung von Linaclotid in der Monotherapie statt der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit RDS-O.</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2. Anwendung von Linaclotid als Add-on zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei unzureichender Wirksamkeit der Standardtherapie.</p> <p>Ad 1: Linaclotid als Monotherapie</p> <p>Zum Nachweis eines Zusatznutzens wäre in diesem Fall in einer RCT der Einsatz von etablierten wirksamen Arzneimitteln zur Behandlung des RDS-O mit der Möglichkeit der Anpassung der Auswahl und Dosierung nach klinischem Bedarf im Studienverlauf gegen die Behandlung mit Linaclotid als Monotherapie zu untersuchen.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Studien entsprechen diesem Design nicht:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Patienten in der Linaclotid-Gruppe erhielten neben Linaclotid weitere, in der Behandlung des RDS-O wirksame Arzneimittel, nicht nur als Bedarfs-, sondern auch als Dauertherapie.</li> <li>b) Patienten in der Kontrollgruppe erhielten keine zweckmäßige Vergleichstherapie, da weder alle zur Behandlung verfügbaren wirksamen Arzneimittel eingesetzt werden durften (z. B. Ausschluss von Laxantien), noch Anpassungen der Medikation nach klinischem Bedarf im Studienverlauf erlaubt waren.</li> </ul>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ad 2: Linaclotid als Add-on-Therapie</p> <p>Zum Nachweis eines Zusatznutzens wäre in diesem Fall in einer RCT der Einsatz von etablierten wirksamen Arzneimitteln zur Behandlung des RDS-O mit der Möglichkeit der Anpassung der Auswahl und Dosierung nach klinischem Bedarf im Studienverlauf plus Linaclotid gegen die gleiche Behandlung plus Placebo zu untersuchen.</p> <p>Die vom pU vorgelegten Studien entsprechen diesem Design nicht:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Patienten in der Linaclotid-Gruppe erhielten zwar neben Linaclotid weitere, in der Behandlung des RDS-O wirksame Arzneimittel, nicht nur als Bedarfs-, sondern auch als Dauertherapie. Es durften aber weder alle zur Behandlung des RDS-O verfügbaren wirksamen Arzneimittel eingesetzt werden (z. B. Ausschluss von Laxantien), noch waren Anpassungen der Medikation nach klinischem Bedarf im Studienverlauf erlaubt.</li> <li>b) Auch die Patienten in der Kontrollgruppe erhielten keine zweckmäßige Vergleichstherapie, da weder alle zur Behandlung verfügbaren wirksamen Arzneimittel eingesetzt werden durften (z. B. Ausschluss von Laxantien), noch Anpassungen der Medikation nach klinischem Bedarf im Studienverlauf erlaubt waren.</li> </ul>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Das Studiendesign der Zulassungsstudien ist somit nicht geeignet, einen Zusatznutzen von Linaclotid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu untersuchen.</b></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist hierbei nicht entscheidend, dass keine dokumentierte Ernährungsumstellung erfolgte, sondern dass notwendige Elemente der symptomatischen Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie, nämlich die Möglichkeit des Einsatzes aller in der Behandlung des RDS-O wirksamen Arzneimittel und die flexible Anpassung der Therapie nach klinischem Verlauf fehlen.</p> <p>Weitere Kritikpunkte am Studiendesign sind:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. In den vom pU vorgelegten Studien fehlt die Erfassung der Häufigkeit und Dosis der in der Studie zugelassenen Notfallmedikation Bisacodyl und es fehlt, diese in der Analyse der (Neben-)wirkungen zu berücksichtigen.</li> <li>2. Die Zahl der in die Studie eingeschlossenen männlichen Probanden ist zu gering (Anteil ca. 10 %), um eine verlässliche Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Linaclotid bei männlichen Patienten zu ermöglichen. Eine Subgruppenanalyse nach Geschlecht ist vorzusehen.</li> </ol> <p>Die vorliegenden Daten belegen die Wirksamkeit von Linaclotid bei Männern nicht ausreichend.</p> <p>In der gepoolten Analyse unterschied sich bei Männern die</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ansprechrate für „abdomineller Schmerz/Unbehagen“ nicht signifikant von Placebo (44,3 % vs. 36,0 %), die Ansprechrate für „Grad der Verbesserung der RDS-Symptome“ unterschied sich signifikant von Placebo (30,0 % vs. 15,7 %) (24).</p> <p>3. Die Zahl der in der Studie eingeschlossenen älteren Probanden ist zu gering (Anteil ca. 5 %), um eine verlässliche Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Linaclotid bei älteren Patienten zu ermöglichen. Eine Subgruppenanalyse nach Alter ist vorzusehen. Insbesondere, da die Daten darauf hinweisen, dass Diarrhoe als Nebenwirkungen bei älteren Patienten häufiger als bei jüngeren Patienten auftritt.</p> <p>4. Die Studiendauer von zwölf Wochen ist geeignet, die Wirkung von Linaclotid zu demonstrieren, aber zu kurz, um eine verlässliche Aussage über die Wirksamkeit bei langfristiger Therapie zu ermöglichen.</p> <p>5. Die Zulassungsstudie MCP-103-302 hatte keine Cross-over-Phase, welche für die Beurteilung von Rebound-Effekten nach der längeren Therapiephase aber wichtig gewesen wäre.</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b><u>Schaden</u></b></p> <p>In der Dossierbewertung des IQWiG fehlt eine Bewertung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Schadens durch Linaclotid, da nach den Bewertungskriterien des IQWiG keine zur Bewertung des Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA geeigneten Studien vom pU vorgelegt wurden.</p> <p>Da in der Vergangenheit bei mehreren Arzneimitteln zur Behandlung des RDS wegen schwerer unerwünschter Nebenwirkungen ein Widerruf der Zulassung erfolgte (26;27), werden die Ergebnisse der zugänglichen Daten zur Sicherheit von Linaclotid aus den Studien nachfolgend dargestellt und kommentiert:</p> <p>Die kombinierte Analyse der Studie 1 (28;29) und Studie 2 (28;30) mit 396 Patienten in der Placebo- und 406 Patienten in der Verum-Gruppe zeigt keinen Unterschied bezüglich der Häufigkeit des Auftretens schwerer unerwünschter Nebenwirkungen (n = 2; 0,5 % vs. n = 2; 0,5 %, ns) zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Die gepoolte Analyse der Nebenwirkungen in den beiden Phase-III-Studien zeigte eine Nebenwirkungsrate von 60,8 % für Linaclotid vs. 54,9 % für Placebo.</p> <p>Im Vergleich zu placebobehandelten Patienten entwickelten Linaclotid-behandelte Patienten signifikant häufiger eine Diarrhoe</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(20 % [79/402] vs. 2,5 % [10/403]). Diese führte bei Linaclotid-behandelten Patienten signifikant häufiger zum Abbruch der Therapie, als bei Placebo-behandelten Patienten (4,5 % vs. 0,2 %). Die European Medicines Agency (EMA) stellt fest, dass das Auftreten von Diarrhoe in keinem Fall zu Dehydratation, Störungen von Elektrolyt- oder Säure-Basen-Haushalt und auch nicht zu klinischen Symptomen wie Schwindel, Blutdruckabfall oder Bewusstseinsverlust geführt hat. Zudem wäre die Nebenwirkung durch Anpassung der Applikationsfrequenz kontrollierbar und vollständig reversibel. Bei Patienten mit besonderen Risikofaktoren ist die Diarrhoe jedoch als potentiell gefährliche Nebenwirkung zu betrachten (24).</p> <p>Numerisch häufigere Nebenwirkungen unter Linaclotid waren Meteorismus (4,3 % vs. 1,9 %) und virale Gastroenteritis (2,6 % vs. 1,4 %). Ansonsten unterschieden sich die Nebenwirkungen von Linaclotid nicht von denen unter Placebo.</p> <p>Insgesamt beendeten in der Studie MCP-103-302 10,2 % der Patienten (n = 41) unter Linaclotid und 2,5 % der Patienten unter Placebo (n = 10) und in der Studie LIN-MD-31 7,9 % der Patienten (n = 32) unter Linaclotid und 2,5 % der Patienten unter Placebo (n = 10) die Behandlung vorzeitig wegen des Auftretens von Nebenwirkungen.</p> <p>Linaclotid hat damit nach vorliegenden Daten ein den Anforderungen einer Zulassung entsprechendes Sicherheitsprofil. Die</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vorliegenden Studien erlauben bisher keine umfassende und abschließende Beurteilung der Sicherheit von Linaclotid:</p> <p>Für folgende Patientengruppen bzw. Behandlungssituationen ermöglichen die vorliegenden Daten aber keine oder keine ausreichend sichere Beurteilung der Sicherheit der Anwendung von Linaclotid:</p> <p><u>Männliche Patienten:</u> 90 % (n = 1447) der in den Studien eingeschlossenen Probanden waren Frauen. Die Anzahl von Männern, die mit Linaclotid im Rahmen der Studien behandelt wurden (n = 160) ist zu gering, um die Sicherheit der Anwendung zu beurteilen.</p> <p><u>Ältere Patienten:</u> Nur 5 % der in den Studien eingeschlossenen Patienten war 65 Jahre oder älter. Eine Beurteilung der Sicherheit der Anwendung von Linaclotid bei älteren Patienten ist damit nicht möglich. Dies ist insbesondere deshalb wichtig, weil ältere Patienten ein erhöhtes Risiko haben, durch eine als Nebenwirkung auftretende Diarrhoe und eine daraus resultierende Dehydratation Schaden zu nehmen, z. B. durch Beeinträchtigung der Nierenfunktion. Zudem deuten die vorliegenden Daten auf eine höhere Inzidenz der Nebenwirkung Diarrhoe für die Behandlung mit Linaclotid bei älteren Patienten hin. (24)</p> <p><u>Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:</u> Diese Patienten sind besonders gefährdet, bei Dehydratation eine stärkere Ein-</p>	



Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>schränkung der Nierenfunktion bis zum akuten Nierenversagen zu entwickeln. Sie bedürfen daher einer gesonderten Betrachtung bezüglich der Sicherheit der Anwendung von Linaclotid.</p> <p><u>Patienten mit Arzneimitteltherapie, die mit einem Risiko für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens bei Dehydratation verbunden ist:</u> Für diese gilt analog zu den Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, dass eine gesonderte Betrachtung bezüglich der Sicherheit der Anwendung von Linaclotid erforderlich ist.</p> <p><u>Langzeitbehandlung mit Linaclotid:</u> In Anbetracht der Zulassung für Linaclotid zur Behandlung des RDS-O ohne zeitliche Begrenzung der Therapiedauer ist eine 26-wöchige Beobachtungsdauer unzureichend für die Beurteilung der Sicherheit von Linaclotid in der Langzeittherapie.</p>	
IQWiG Dossier- bewertung Seite 20	<p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p><b>Die vom pU vorgelegten Daten belegen die Wirksamkeit von Linaclotid in der Behandlung von Patienten mit RDS-O.</b></p> <p>Linaclotid verbessert signifikant und relevant patientenrelevante Endpunkte beim RDS-O im Vergleich zu Placebo. Etwa jeder dritte Patient erreicht die von der FDA definierten kombinierten Endpunkte einer Verbesserung von abdominellen Schmerzen und defäkationsbezogenen Symptomen (NNT 5–8). Die Steigerung der Defäkationsfrequenz (durchschnittlich +2 Entleerungen/</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Woche) belegt einen guten therapeutischen Effekt bei den Studienpatienten, die auf Linaclotid ansprechen.</p> <p>In Anbetracht der Tatsache, dass ein relevanter Teil der Patienten mit RDS-O heute keine adäquate Symptomkontrolle durch die zweckmäßige Vergleichstherapie erreicht, ist die Verfügbarkeit einer weiteren wirksamen Behandlungsoption wichtig.</p> <p>Zur Beurteilung des Stellenwertes von Linaclotid in der Behandlung des RDS-O und des Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind allerdings vergleichende Studien erforderlich.</p> <p><b>Keine der vom pU vorgelegten Studien untersucht Linalotid im Vergleich mit der zweckmäßigen Standardtherapie.</b></p> <p>Die vorliegenden Studien untersuchen die Wirkung von Linaclotid als Add-on zu einer patientenindividuell nicht anpassbaren und um wirksame therapeutische Optionen beraubten symptomatischen Therapie gegen Placebo. Die Studien untersuchen damit weder die Wirksamkeit von Linaclotid vergleichend zur Standardtherapie, noch die Wirksamkeit als Add-on zur Standardtherapie bei Therapieversagen.</p> <p>Die Zulassungsstudie erfüllt damit zwar den in der Studie benannten Zweck, die Wirksamkeit und Sicherheit Linaclotid in der Behandlung von Patienten mit RDS-O über 26 Wochen zu ermitteln, ermöglicht aber keine Abschätzung eines Zusatznutzens</p>	

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	von Linaclotid im Vergleich zur zweckmäßigen Standardtherapie.	
	<p><b><u>Fazit</u></b></p> <p>Die AkdÄ schließt sich der Bewertung des IQWiG an, dass die vorgelegten Daten des pU keinen Zusatznutzen für Linaclotid in der Behandlung des RDS-O im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie belegen.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Literaturverzeichnis

1. Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, Morris AF: Towards positive diagnosis of the irritable bowel. *Br Med J* 1978; 2: 653-654.
2. Kruis W, Thieme C, Weinzierl M et al.: A diagnostic score for the irritable bowel syndrome. Its value in the exclusion of organic disease. *Gastroenterology* 1984; 87: 1-7.
3. Thompson WG, Dotevall G, Drossman DA: Irritable bowel syndrome: guidelines for the diagnosis. *Gastroenterol Int* 1989; 2: 92-95.
4. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD et al.: Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1480-1491.
5. Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA et al.: Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* 1999; 45 Suppl 2: II43-II47.
6. Rome Foundation.: Guidelines - Rome III Diagnostic Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders. *J Gastrointest Liver Dis* 2006; 15: 307-312.
7. Layer P, Andresen V, Pehl C et al.: [Irritable bowel syndrome: German consensus guidelines on definition, pathophysiology and management]. *Z Gastroenterol* 2011; 49: 237-293.
8. Spiller R, Aziz Q, Creed F et al.: Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. *Gut* 2007; 56: 1770-1798.
9. Whitehead WE, Burnett CK, Cook EW, III, Taub E: Impact of irritable bowel syndrome on quality of life. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 2248-2253.
10. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): Irritable bowel syndrome in adults: Diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary care. NICE clinical guideline 61. Developed by the National Collaborating Centre for Nursing and Supportive Care. London, Aktualisierung: September 2012.
11. Ruepert L, Quartero AO, de Wit NJ et al.: Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD003460.
12. Ford AC, Talley NJ, Spiegel BM et al.: Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 337: a2313.
13. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ et al.: The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut* 2010; 59: 325-332.

14. Huertas-Ceballos AA, Logan S, Bennett C, Macarthur C: Dietary interventions for recurrent abdominal pain (RAP) and irritable bowel syndrome (IBS) in childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD003019.
15. Brenner DM, Moeller MJ, Chey WD, Schoenfeld PS: The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1033-1049.
16. Anti M, Pignataro G, Armuzzi A et al.: Water supplementation enhances the effect of high-fiber diet on stool frequency and laxative consumption in adult patients with functional constipation. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 727-732.
17. Khoshoo V, Armstead C, Landry L: Effect of a laxative with and without tegaserod in adolescents with constipation predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 191-196.
18. Ramkumar D, Rao SS: Efficacy and safety of traditional medical therapies for chronic constipation: systematic review. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 936-971.
19. Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS et al.: Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2009; 58: 367-378.
20. Jailwala J, Imperiale TF, Kroenke K: Pharmacologic treatment of the irritable bowel syndrome: a systematic review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2000; 133: 136-147.
21. Lesbros-Pantoflickova D, Michetti P, Fried M et al.: Meta-analysis: The treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1253-1269.
22. Vahedi H, Merat S, Rashidioon A et al.: The effect of fluoxetine in patients with pain and constipation-predominant irritable bowel syndrome: a double-blind randomized-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 381-385.
23. Tabas G, Beaves M, Wang J et al.: Paroxetine to treat irritable bowel syndrome not responding to high-fiber diet: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 914-920.
24. EMA: Constella® - Linaclotid: European Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [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). Doc. Ref.: EMA/CHMP/60979/2012, Procedure No. EMEA/H/C/002490. Stand: 20. September 2012.
25. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): 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). AWMF-Registriernummer: 021/016. Version vom 1. Oktober 2010.

26. Lewis JH: The risk of ischaemic colitis in irritable bowel syndrome patients treated with serotonergic therapies. *Drug Saf* 2011; 34: 545-565.
27. Heading R, Bardhan K, Hollerbach S et al.: Systematic review: the safety and tolerability of pharmacological agents for treatment of irritable bowel syndrome-a European perspective. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 207-236.
28. Quigley EM, Tack J, Chey WD 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* 2013; 37: 49-61.
29. Rao S, Lembo AJ, Shiff SJ et al.: A 12-week, randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1714-1724.
30. Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ et al.: Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1702-1712.