



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage IV

Therapiehinweis Cilostazol

Vom 19. Februar 2015

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	2
1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekostenermittlung	3
4. Verfahrensablauf	3
5. Beschluss	5
6. Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V	9
7. Veröffentlichung im Bundesanzeiger	10
B. Bewertungsverfahren	13
8. Bewertungsgrundlage	13
9. Bewertungsentscheidung	15
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	18
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	20
1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren	20
1.2 Mündliche Anhörung (Einladung)	39
2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen	43
2.1 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	43
2.2 Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung	43
2.2.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	43
3. Auswertung der Stellungnahmen	44
3.1 Auswertung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen	44
4. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	57

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 92 Abs. 2 SGB V soll der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V Hinweise aufnehmen, die dem Arzt eine therapie- und preisgerechte Auswahl der Arzneimittel ermöglichen. Die Hinweise sind zu einzelnen Indikationsgebieten aufzunehmen, so dass sich für Arzneimittel mit pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoffen oder therapeutisch vergleichbarer Wirkung eine Bewertung des therapeutischen Nutzens auch im Verhältnis zu den Therapiekosten und damit zur Wirtschaftlichkeit der Verordnung ergibt; § 73 Abs. 8 Satz 3 bis 6 SGB V gilt entsprechend. Nach § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V können in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 auch Therapiehinweise zu Arzneimitteln außerhalb von Zusammenstellungen gegeben werden; § 92 Abs. 2 Sätze 3 und 4 sowie § 92 Abs. 1 Satz 1 dritter Halbsatz gelten entsprechend. Die Therapiehinweise können Empfehlungen zu den Anteilen einzelner Wirkstoffe an den Verordnungen im Indikationsgebiet vorsehen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Nach Einleitung eines Bewertungsverfahrens gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG durch die spanische Zulassungsbehörde (AEMPS) aufgrund von Sicherheitsbedenken hat das *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* der *European Medicines Agency (EMA)* die Zulassung Cilostazol-haltiger Arzneimittel überprüft und eine Nutzen-Risiko-Abwägung ihrer Anwendung durchgeführt (EMA/H/A-31/1306)¹.

Das CHMP hat die Empfehlung ausgesprochen, die Zulassung Cilostazol-haltiger Arzneimittel einzuschränken und risikominimierende Maßnahmen vorzusehen. Es hat sich dafür ausgesprochen, das Anwendungsgebiet von Cilostazol auf die Behandlung von Patienten mit Claudicatio intermittens, bei denen Lebensstilumstellungen einschließlich Einstellung des Rauchens und Gehtraining sowie andere angemessene Interventionen die Symptome der Claudicatio intermittens nicht ausreichend verbessern konnten, einzuschränken. Außerdem hat es empfohlen, die Kontraindikationen für die Anwendung Cilostazol-haltiger Arzneimittel auszuweiten, eine Kontrolle des Behandlungserfolgs nach 3 Monaten vorzusehen und die Empfehlung einer Dosisreduktion bei gleichzeitiger Einnahme von CYP3A4- oder CYP2C19-Inhibitoren einzuführen. Die Empfehlungen des CHMP wurden von der Europäischen Kommission am 24. Juni 2013 in einer rechtskräftigen Entscheidung umgesetzt.

Vor dem Hintergrund der Neubewertung Cilostazol-haltiger Arzneimittel durch die EMA und der damit einhergehenden Änderung der Zulassung Cilostazol-haltiger Arzneimittel ist der Unterausschuss Arzneimittel zu der Entscheidung gelangt, den Therapiehinweis Cilostazol zu aktualisieren. Hierzu hat er sich einen Überblick über den aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse verschafft und die danach erforderlichen Änderungen des Therapiehinweises vorgenommen (im Einzelnen dazu Abbildung des Bewertungsverfahrens). Im Wesentlichen ist insofern der Assessment Report des CHMP¹ und die aktuelle Fachinformation von Pletal®² eingeflossen, da neue wissenschaftliche Erkenntnisse zur Anwendung Cilostazol-haltiger Arzneimittel in der Indikation Claudicatio intermittens darüber hinaus nicht identifiziert werden konnten.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat mit Beschluss vom 8. Juli 2014 das Stellungnahmeverfahren zur Aktualisierung des Therapiehinweises Cilostazol eingeleitet. Nach Durchführung

¹ EMA/CHMP. Assessment report for Cilostazol containing medicinal products, 24. Juni 2013. Verfügbar unter <http://www.ema.europa.eu/ema/>, letzter Zugriff am 23. Mai 2014

² Fachinformation Pletal®. Stand November 2013

des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens wurde gemäß § 91 Abs. 9 SGB V eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Aus der Auswertung des Stellungnahmeverfahrens haben sich folgende Änderungen zum Stellungnahmeentwurf zur Aktualisierung des Therapiehinweises zu Cilostazol ergeben:

- In der Aufzählung von Arzneimitteln in der Überschrift des Therapiehinweises wird „Cilostazol HEXAL®“ durch „Generika“ ersetzt.
- Im Abschnitt „Kosten“ wird mit Beschlussfassung die Darstellung der Kosten an die verfügbaren Arzneimittel angepasst.
- Im Abschnitt „Wirksamkeit“ wird die Erläuterungen zu der Tabelle „Zunahme der maximalen Gehstrecke unter Cilostazol 2 x 100 mg in Studien“ ergänzt. Zur Klarstellung, welche Quellen der Übersicht zugrunde liegen, wird die erste Anmerkung (*) um einen Verweis auf den Assessment Report des CHMP der EMA¹ und die zweite Anmerkung (**) um einen Verweis auf den Beurteilungsbericht der FDA ergänzt.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, den vom GKV-Spitzenverband benannten Mitgliedern sowie den Vertretern/Vertreterinnen der Patientenorganisationen zusammensetzt. Diese Arbeitsgruppe hat in ihren Sitzungen am 19. Mai 2014 und 30. Juni 2014 über die Aktualisierung des Therapiehinweises zu Cilostazol in Anlage IV der Arzneimittel-Richtlinie beraten.

Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 8. Juli 2014 nach 1. Kapitel § 10 Abs. 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

In der Sitzung der Arbeitsgruppe am 29. September 2014 wurde die Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen beraten.

In der Sitzung des Unterausschusses am 7. Oktober 2014 wurde über die eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen zur Aktualisierung des Therapiehinweises zu Cilostazol abschließend beraten und die mündliche Anhörung terminiert.

Die mündliche Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. November 2014 durchgeführt. Die Firma UCB Pharma GmbH hat im Anschluss an die mündliche Anhörung neue Unterlagen nachgereicht.

In einer weiteren Arbeitsgruppensitzung am 17. November 2014 wurden die nachgereichten Unterlagen beraten.

Nach Beratung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen hat der Unterausschuss Arzneimittel die Beschlussvorlage in der Sitzung am 13. Januar 2015 ohne weitere Änderungen konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Februar 2015 die Änderung der AM-RL in Anlage IV, Therapiehinweis zu Cilostazol beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
UA Arzneimittel	26. März 2013	Beauftragung zur Erstellung eines Entwurfs zur Aktualisierung des Therapiehinweises zu Cilostazol
AG Nutzenbewertung	19. Mai 2014	Beratung über die Aktualisierung des Therapiehinweises zu Cilostazol
AG Nutzenbewertung	30. Juni 2014	Beratung der Beschlussvorlage zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens
UA Arzneimittel	8. Juli 2014	Konsentierung der Beschlussvorlage und Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie
AG Nutzenbewertung	29. September 2014	Beratung über die schriftlichen Stellungnahmen
UA Arzneimittel	7. Oktober 2014	Beratung über die schriftlichen Stellungnahmen
UA Arzneimittel	11. November 2014	Mündliche Anhörung Auswertung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen
AG Nutzenbewertung	17. November 2014	Beratung der nachgereichten Unterlagen
UA Arzneimittel	13. Januar 2015	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage zur Aktualisierung des Therapiehinweises zu Cilostazol
Plenum	19. Februar 2015	Beschlussfassung

Berlin, den 19. Februar 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) - Anlage IV: Therapiehinweis Cilostazol

Vom 19. Februar 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Februar 2015 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 19. März 2015 (BAnz AT 23.04.2015 B2), wie folgt zu ändern:

- I. Der Therapiehinweis zu Cilostazol in Anlage IV der AM-RL wird wie folgt geändert:
 1. In der Überschrift wird nach der Angabe „Pletal®“ das Wort „, Generika“ eingefügt.
 2. Der Abschnitt „Zugelassene Anwendungsgebiete“ wird wie folgt geändert:
 - a. Die Angabe „2007“ wird durch die Angabe „2006“ ersetzt.
 - b. Der Satz „Der Phosphodiesterase-III-Hemmer wurde bereits 1988 in Japan und 1999 in den USA zugelassen.“ wird gestrichen.
 - c. Es wird folgender Absatz 2 angefügt:

„Die Überprüfung von Nutzen und Risiken durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) führte 2013 zur Einschränkung der Zulassung auf den Zweitlinieneinsatz bei Patienten, bei denen Lebensstilumstellungen einschließlich Einstellung des Rauchens und Gehtraining sowie andere angemessene Interventionen die Symptome der Claudicatio intermittens nicht ausreichend verbessern konnten.“
 3. Der Abschnitt „Empfehlungen zur wirtschaftlichen Ordnungsweise“ wird wie folgt geändert:
 - a. Im Absatz 7 wird der Satz „Nikotinkarenz wird beachtet.“ ersetzt durch den Satz „Das Rauchen wurde eingestellt.“.
 - b. Nach dem Absatz 7 werden folgende Absätze 8 und 9 eingefügt:

„Die Indikation für eine medikamentöse Therapie mit Cilostazol sollte neben anderen Behandlungsmöglichkeiten, wie beispielsweise einer Revaskularisation, sorgfältig geprüft und durch Ärzte mit Erfahrung in der Therapie der PAVK gestellt werden.

Die Indikation für eine zusätzliche Gabe von Cilostazol bei Patienten > 70 Jahre mit bereits bestehender ASS- und Statinmedikation sollte vor dem Hintergrund möglicher Nebenwirkungen, des Interaktionspotenzials und der Tatsache, dass diese Patientengruppe in Studien nicht ausreichend repräsentiert war, besonders streng gestellt werden, um den besonderen Erfordernissen der häufig multimorbiden älteren Patienten und der Wirtschaftlichkeit Rechnung zu tragen.“

c. Der letzte Absatz wird wie folgt gefasst:

„Der Behandlungserfolg soll nach 3 Monaten evaluiert werden. Falls Cilostazol keinen klinisch relevanten Effekt zeigt bzw. die Symptome nicht gebessert werden konnten, soll die Behandlung abgebrochen werden. Bei Fortsetzen der Behandlung soll der Therapieerfolg dokumentiert und jährlich reevaluiert werden. Eine lebenslange Dauerbehandlung ohne regelhafte Überprüfung ist nicht indiziert.“

4. Der Abschnitt „Kosten“ wird wie folgt geändert:

a. In der Tabelle wird die Angabe „1,00“ durch die Angabe „1,02“, die Angabe „366“ durch die Angabe „371“, die Angabe „2,41“ durch die Angabe „1,64“ und die Angabe „878“ durch die Angabe „599“ ersetzt.

b. Der Erläuterungstext zur Tabelle wird wie folgt gefasst:

„Kostenberechnung auf Basis der größten verfügbaren Packung bzw. Festbetrag; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden nicht berücksichtigt.
Stand Lauer Taxe 15.05.2014“

5. Der Abschnitt „Wirkungen“ wird wie folgt geändert:

a. Im Absatz 2 wird der Satz „Cilostazol sollte jeweils 30 Minuten vor oder 2 Stunden nach dem Frühstück und dem Abendessen eingenommen werden.“ ersetzt durch den Satz „Cilostazol sollte jeweils 30 Minuten vor dem Frühstück und Abendessen eingenommen werden.“.

b. Im Absatz 3 wird der Satz „Interaktionen mit Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Erythromycin, Diltiazem, Protonenpumpenhemmer), Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin) und Substraten dieser Isoenzyme (z. B. Lovastatin) sind zu beachten.“ ersetzt durch den Satz „Eine Dosisreduktion auf zweimal täglich 50 mg wird empfohlen bei Patienten, die gleichzeitig starke Inhibitoren von CYP3A4 (z. B. Azolantimykotika, Makrolide oder Proteasehemmer) oder CYP2C19 (z. B. Omeprazol) einnehmen.“.

6. Der Abschnitt „Wirksamkeit“ wird wie folgt geändert:

a. Im Absatz 1 werden die Wörter „Der Zulassung“ durch die Wörter „Den Zulassungen“ und die Angabe „2007“ durch die Angabe „ab 2000“ ersetzt.

b. Satz 2 des Absatz 3 wird wie folgt geändert:

aa. Die Wörter „amerikanischen und englischen“ werden gestrichen.

bb. Das Wort „Zulassungsbehörde“ wird ersetzt durch das Wort „Zulassungsbehörden“.

c. Der Absatz 6 wird wie folgt geändert:

aa. Dem Satz 1 wird folgender Satz 2 angefügt:

„In einer IPD-Metaanalyse (IPD = *Individual patient data*: gepoolte individuelle Patientendaten) zeigte sich eine um 35 % größere Zunahme der maximalen Gehstrecke gegenüber Baseline im Vergleich zu Placebo (Cilostazol 59,4 %, Placebo 24,3 %).“

bb. Der nachfolgende Wortlaut wird als Absatz 7 fortgeführt.

d. In Absatz 7 wird der Satz „Ein Medianwert zur maximalen Gehstreckenverlängerung wird nicht berichtet.“ gestrichen.

e. Die Tabelle in Absatz 8 „Zunahme der maximalen Gehstrecke unter Cilostazol 2 x 100 mg in Studien“ wird wie folgt geändert:

aa. In der Kopfzeile wird die Angabe „Wo“ durch die Angabe „[Wo]“ ersetzt.

- bb. In der Zeile „21-98-213“ wird in der Spalte „n“ die Angabe „449“ ersetzt durch die Angabe „520“.
 - cc. In der Zeile „21-92-202“ wird in der Spalte „n“ die Angabe „280“ ersetzt durch die Angabe „345“.
 - dd. In der Zeile „21-94-201“ wird in der Spalte „n“ die Angabe „261“ ersetzt durch die Angabe „262“.
 - ee. In der Zeile „21-95-201“ wird in der Spalte „Mittel“ vor der Angabe „2“ die Angabe „-“ eingefügt.
 - ff. In dem Erläuterungstext zur Fußnote „*“ werden nach der Angabe „2x100 mg“ die Wörter „, Assessment Report der EMA“ eingefügt.
 - gg. In dem Erläuterungstext zur Fußnote „***“ werden nach der Angabe „2010“ die Wörter „bzw. Beurteilungsbericht der FDA“ eingefügt.
- f. Nach Absatz 9 wird folgender Absatz 10 eingefügt:
- „Es finden sich Hinweise, dass in jüngeren Studien mit zunehmender Komedikation von ASS und Statinen die Wirksamkeit von Cilostazol geringer ausfällt. Aufgrund geringer Fallzahlen dieser Subgruppenanalysen zur Komedikation kann bisher jedoch noch keine sichere Aussage gemacht werden.“
- g. In Absatz 11 werden die Wörter „gegenüber Placebo“ gestrichen.
7. Der Abschnitt „Risiken – ggf. Vorsichtsmaßnahmen“ wird wie folgt geändert:
- a. Im Absatz 3 wird der Wortlaut nach Satz 2 als Absatz 4 fortgeführt.
 - b. Absatz 4 wird wie folgt gefasst:

„Patienten mit ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern, multifokalen ventrikulären Ektopien und schwerer Tachyarrhythmie in der Vorgeschichte sowie Patienten mit Verlängerung des QTc-Intervalls dürfen ebenfalls kein Cilostazol einnehmen.“
 - c. Absatz 5 Satz 2 wird wie folgt geändert:
 - aa. Die Wörter „Darunter waren die“ werden ersetzt durch das Wort „Die“.
 - bb. Nach der Angabe „peripheren Ödemen (1,1% vs. 0%)“ wird das Wort „waren“ eingefügt.
 - e. Dem Absatz 6 wird folgender Satz 2 angefügt:

„Kontraindiziert ist nach erneuter Risikobewertung durch die EMA daher die Kombination von Cilostazol mit zwei oder mehr Thrombozytenaggregationshemmern bzw. Antikoagulantien (z. B. Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, Heparin, Vitamin-K-Antagonisten wie Phenprocoumon, Dabigatran, Rivaroxaban oder Apixaban). Vorsicht ist bereits geboten bei Kombination von Cilostazol mit einem Wirkstoff dieser Gruppen.“
 - f. In Absatz 7 wird Satz 2 gestrichen.
 - g. Nach Absatz 8 werden folgende Absätze 9 bis 12 eingefügt:

„Wegen seines Wirkmechanismus kann Cilostazol unter anderem Tachykardie, Palpitationen, Tachyarrhythmie und/oder Hypotonie hervorrufen. Der Anstieg der Herzfrequenz unter Cilostazol kann bei Risikopatienten zu Angina pectoris führen.

Patienten mit einem erhöhten Risiko für schwere unerwünschte kardiale Ereignisse als Folge einer erhöhten Herzfrequenz, z. B. Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit, sollten während der Behandlung mit Cilostazol engmaschig überwacht werden.

Bei Patienten mit instabiler Angina pectoris oder Myokardinfarkt/Koronarintervention in den letzten 6 Monaten oder einer anamnestisch bekannten schweren Tachyarrhythmie ist Cilostazol nach Risikobewertung durch die EMA kontraindiziert.

Bei Patienten mit atrialer oder ventrikulärer Ektopie sowie bei Patienten mit Vorhofflimmern oder –flattern soll Cilostazol nur mit Vorsicht angewendet werden.“

h. Im Absatz 13 wird der Wortlaut nach Satz 3 als Absatz 14 fortgeführt.

i. Absatz 14 wird wie folgt gefasst:

„Starke Inhibitoren der CYP3A4 (z. B. Makrolide wie Erythromycin und Clarithromycin, Azol-Antimykotika wie Ketoconazol oder Protease-Inhibitoren) oder Inhibitoren der CYP2C19 (z. B. Protonenpumpenhemmer) erhöhen die pharmakologische Gesamtkomplexität von Cilostazol und können die unerwünschten Wirkungen von Cilostazol verstärken. Aus diesem Grund beträgt die empfohlene Dosis für Patienten, die starke CYP3A4- oder CYP2C19-Inhibitoren einnehmen, 50 mg zweimal täglich.“.

II. Die Änderungen der Richtlinie treten am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Februar 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystraße 8
10623 Berlin

REFERAT 213
BEARBEITET VON Adina Wiebe
HAUSANSCHRIFT Friedrichstraße 108, 10117 Berlin
POSTANSCHRIFT 11055 Berlin
TEL +49 (0)30 18 441-4242
FAX +49 (0)30 18 441-3788
E-MAIL 213@bmg.bund.de
INTERNET www.bundesgesundheitsministerium.de

vorab per Fax: 030/ 275838-105

Berlin, 20. April 2015
AZ 213 – 21432 - 01

Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 SGB V vom 19. Februar 2015
hier: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

1. Anlage IV:
Therapiehinweis Cilostazol
2. Anlage VI – Off-Label-Use
Teil A Ziffer XVI, Mycophenolat Mofetil bei Myasthenia gravis,
Zustimmung eines pharmazeutischen Unternehmers
3. Anlage VI – Off-Label-Use
Teil A Ziffer XXI, Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin bei fortgeschrittenen
Karzinomen der Gallenblase und -wege,
Zustimmung eines pharmazeutischen Unternehmers

Sehr geehrte Damen und Herren,

die von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegten o.a. Beschlüsse vom 19. Februar 2015 über
Änderungen der Arzneimittel-Richtlinie werden nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Dr. Josephine Tautz

U-Bahn U 6:
S-Bahn S1, S2, S3, S7:
Straßenbahn M 1

Oranienburger Tor
Friedrichstraße

7. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Donnerstag, 7. Mai 2015
BAnz AT 07.05.2015 B6
Seite 1 von 3

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) – Anlage IV:
Therapiehinweis Cilostazol**

Vom 19. Februar 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Februar 2015 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 19. März 2015 (BAnz AT 23.04.2015 B2), wie folgt zu ändern:

I.

Der Therapiehinweis zu Cilostazol in Anlage IV der AM-RL wird wie folgt geändert:

1. In der Überschrift wird nach der Angabe „Pletal[®]“ das Wort „, Generika“ eingefügt.
2. Der Abschnitt „Zugelassene Anwendungsgebiete“ wird wie folgt geändert:
 - a. Die Angabe „2007“ wird durch die Angabe „2006“ ersetzt.
 - b. Der Satz „Der Phosphodiesterase-III-Hemmer wurde bereits 1988 in Japan und 1999 in den USA zugelassen.“ wird gestrichen.
 - c. Es wird folgender Absatz 2 angefügt:

„Die Überprüfung von Nutzen und Risiken durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) führte 2013 zur Einschränkung der Zulassung auf den Zweitlinieneinsatz bei Patienten, bei denen Lebensstilumstellungen einschließlich Einstellung des Rauchens und Gehtraining sowie andere angemessene Interventionen die Symptome der Claudicatio intermittens nicht ausreichend verbessern konnten.“
3. Der Abschnitt „Empfehlungen zur wirtschaftlichen Ordnungsweise“ wird wie folgt geändert:
 - a. Im Absatz 7 wird der Satz „Nikotinkarenz wird beachtet.“ ersetzt durch den Satz „Das Rauchen wurde eingestellt.“
 - b. Nach dem Absatz 7 werden folgende Absätze 8 und 9 eingefügt:

„Die Indikation für eine medikamentöse Therapie mit Cilostazol sollte neben anderen Behandlungsmöglichkeiten, wie beispielsweise einer Revaskularisation, sorgfältig geprüft und durch Ärzte mit Erfahrung in der Therapie der PAVK gestellt werden.

Die Indikation für eine zusätzliche Gabe von Cilostazol bei Patienten > 70 Jahre mit bereits bestehender ASS- und Statinmedikation sollte vor dem Hintergrund möglicher Nebenwirkungen, des Interaktionspotenzials und der Tatsache, dass diese Patientengruppe in Studien nicht ausreichend repräsentiert war, besonders streng gestellt werden, um den besonderen Erfordernissen der häufig multimorbiden älteren Patienten und der Wirtschaftlichkeit Rechnung zu tragen.“
 - c. Der letzte Absatz wird wie folgt gefasst:

„Der Behandlungserfolg soll nach 3 Monaten evaluiert werden. Falls Cilostazol keinen klinisch relevanten Effekt zeigt bzw. die Symptome nicht gebessert werden konnten, soll die Behandlung abgebrochen werden. Bei Fortsetzen der Behandlung soll der Therapieerfolg dokumentiert und jährlich reevaluiert werden. Eine lebenslange Dauerbehandlung ohne regelhafte Überprüfung ist nicht indiziert.“
4. Der Abschnitt „Kosten“ wird wie folgt geändert:
 - a. In der Tabelle wird die Angabe „1,00“ durch die Angabe „1,02“, die Angabe „366“ durch die Angabe „371“, die Angabe „2,41“ durch die Angabe „1,64“ und die Angabe „878“ durch die Angabe „599“ ersetzt.
 - b. Der Erläuterungstext zur Tabelle wird wie folgt gefasst:

„Kostenberechnung auf Basis der größten verfügbaren Packung bzw. Festbetrag; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden nicht berücksichtigt.

Stand Lauer Taxe 15. Mai 2014“
5. Der Abschnitt „Wirkungen“ wird wie folgt geändert:
 - a. Im Absatz 2 wird der Satz „Cilostazol sollte jeweils 30 Minuten vor oder 2 Stunden nach dem Frühstück und dem Abendessen eingenommen werden.“ ersetzt durch den Satz „Cilostazol sollte jeweils 30 Minuten vor dem Frühstück und Abendessen eingenommen werden.“.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



- b. Im Absatz 3 wird der Satz „Interaktionen mit Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Erythromycin, Diltiazem, Protonenpumpenhemmer), Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin) und Substraten dieser Isoenzyme (z. B. Lovastatin) sind zu beachten.“ ersetzt durch den Satz „Eine Dosisreduktion auf zweimal täglich 50 mg wird empfohlen bei Patienten, die gleichzeitig starke Inhibitoren von CYP3A4 (z. B. Azolantimykotika, Makrolide oder Proteasehemmer) oder CYP2C19 (z. B. Omeprazol) einnehmen.“.
6. Der Abschnitt „Wirksamkeit“ wird wie folgt geändert:
- a. Im Absatz 1 werden die Wörter „Der Zulassung“ durch die Wörter „Den Zulassungen“ und die Angabe „2007“ durch die Angabe „ab 2000“ ersetzt.
- b. Satz 2 des Absatz 3 wird wie folgt geändert:
- aa. Die Wörter „amerikanischen und englischen“ werden gestrichen.
- bb. Das Wort „Zulassungsbehörde“ wird ersetzt durch das Wort „Zulassungsbehörden“.
- c. Der Absatz 6 wird wie folgt geändert:
- aa. Dem Satz 1 wird folgender Satz 2 angefügt:
- „In einer IPD-Metaanalyse (IPD = Individual patient data: gepoolte individuelle Patientendaten) zeigte sich eine um 35 % größere Zunahme der maximalen Gehstrecke gegenüber Baseline im Vergleich zu Placebo (Cilostazol 59,4 %, Placebo 24,3 %).“
- bb. Der nachfolgende Wortlaut wird als Absatz 7 fortgeführt.
- d. In Absatz 7 wird der Satz „Ein Medianwert zur maximalen Gehstreckenverlängerung wird nicht berichtet.“ gestrichen.
- e. Die Tabelle in Absatz 8 „Zunahme der maximalen Gehstrecke unter Cilostazol 2 x 100 mg in Studien“ wird wie folgt geändert:
- aa. In der Kopfzeile wird die Angabe „Wo“ durch die Angabe „[Wo]“ ersetzt.
- bb. In der Zeile „21-98-213“ wird in der Spalte „n“ die Angabe „449“ ersetzt durch die Angabe „520“.
- cc. In der Zeile „21-92-202“ wird in der Spalte „n“ die Angabe „280“ ersetzt durch die Angabe „345“.
- dd. In der Zeile „21-94-201“ wird in der Spalte „n“ die Angabe „261“ ersetzt durch die Angabe „262“.
- ee. In der Zeile „21-95-201“ wird in der Spalte „Mittel“ vor der Angabe „2“ die Angabe „-“ eingefügt.
- ff. In dem Erläuterungstext zur Fußnote „*“ werden nach der Angabe „2x100 mg“ die Wörter „, Assessment Report der EMA“ eingefügt.
- gg. In dem Erläuterungstext zur Fußnote „**“ werden nach der Angabe „2010“ die Wörter „bzw. Beurteilungsbericht der FDA“ eingefügt.
- f. Nach Absatz 9 wird folgender Absatz 10 eingefügt:
- „Es finden sich Hinweise, dass in jüngeren Studien mit zunehmender Komedikation von ASS und Statinen die Wirksamkeit von Cilostazol geringer ausfällt. Aufgrund geringer Fallzahlen dieser Subgruppenanalysen zur Komedikation kann bisher jedoch noch keine sichere Aussage gemacht werden.“
- g. In Absatz 11 werden die Wörter „gegenüber Placebo“ gestrichen.
7. Der Abschnitt „Risiken – gegebenenfalls Vorsichtsmaßnahmen“ wird wie folgt geändert:
- a. Im Absatz 3 wird der Wortlaut nach Satz 2 als Absatz 4 fortgeführt.
- b. Absatz 4 wird wie folgt gefasst:
- „Patienten mit ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern, multifokalen ventrikulären Ektopien und schwerer Tachyarrhythmie in der Vorgeschichte sowie Patienten mit Verlängerung des QTc-Intervalls dürfen ebenfalls kein Cilostazol einnehmen.“
- c. Absatz 5 Satz 2 wird wie folgt geändert:
- aa. Die Wörter „Darunter waren die“ werden ersetzt durch das Wort „Die“.
- bb. Nach der Angabe „peripheren Ödemen (1,1 % vs. 0 %)“ wird das Wort „waren“ eingefügt.
- e. Dem Absatz 6 wird folgender Satz 2 angefügt:
- „Kontraindiziert ist nach erneuter Risikobewertung durch die EMA daher die Kombination von Cilostazol mit zwei oder mehr Thrombozytenaggregationshemmern bzw. Antikoagulantien (z. B. Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, Heparin, Vitamin-K-Antagonisten wie Phenprocoumon, Dabigatran, Rivaroxaban oder Apixaban). Vorsicht ist bereits geboten bei Kombination von Cilostazol mit einem Wirkstoff dieser Gruppen.“
- f. In Absatz 7 wird Satz 2 gestrichen.
- g. Nach Absatz 8 werden folgende Absätze 9 bis 12 eingefügt:
- „Wegen seines Wirkmechanismus kann Cilostazol unter anderem Tachykardie, Palpitationen, Tachyarrhythmie und/oder Hypotonie hervorrufen. Der Anstieg der Herzfrequenz unter Cilostazol kann bei Risikopatienten zu Angina pectoris führen.“



Patienten mit einem erhöhten Risiko für schwere unerwünschte kardiale Ereignisse als Folge einer erhöhten Herzfrequenz, z. B. Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit, sollten während der Behandlung mit Cilostazol engmaschig überwacht werden.

Bei Patienten mit instabiler Angina pectoris oder Myokardinfarkt/Koronarintervention in den letzten 6 Monaten oder einer anamnestisch bekannten schweren Tachyarrhythmie ist Cilostazol nach Risikobewertung durch die EMA kontraindiziert.

Bei Patienten mit atrialer oder ventrikulärer Ektopie sowie bei Patienten mit Vorhofflimmern oder -flutter soll Cilostazol nur mit Vorsicht angewendet werden."

h. Im Absatz 13 wird der Wortlaut nach Satz 3 als Absatz 14 fortgeführt.

i. Absatz 14 wird wie folgt gefasst:

„Starke Inhibitoren der CYP3A4 (z. B. Makrolide wie Erythromycin und Clarithromycin, Azol-Antimykotika wie Ketoconazol oder Protease-Inhibitoren) oder Inhibitoren der CYP2C19 (z. B. Protonenpumpenhemmer) erhöhen die pharmakologische Gesamtaktivität von Cilostazol und können die unerwünschten Wirkungen von Cilostazol verstärken. Aus diesem Grund beträgt die empfohlene Dosis für Patienten, die starke CYP3A4- oder CYP2C19-Inhibitoren einnehmen, 50 mg zweimal täglich.“

II.

Die Änderungen der Richtlinie treten am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Februar 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

Der Therapiehinweis Cilostazol, in Kraft getreten am 13. Oktober 2011 [BAnz. Nr. 154 (S. 3508) vom 12.10.2011] wird aufgrund der durchgeführten Nutzen-Risiko-Abwägung der EMA und der damit verbundenen Änderung der Zulassung Cilostazol-haltiger Arzneimittel aktualisiert. Aufbauend auf dem Therapiehinweis zu Cilostazol erfolgt eine Überarbeitung der Evidenz mittels systematischer Literaturrecherche.

Ergänzend werden im Zuge der Aktualisierung fehlerhafte Angaben im Therapiehinweis Cilostazol bereinigt.

8. Bewertungsgrundlage

Zur Erfassung von relevanten Studien zur Bewertung des Nutzens wurde die bei Erstellung des Therapiehinweises durchgeführte systematische Literaturrecherche aktualisiert.

Literaturrecherche

Datenbanken: MEDLINE

Anbieter: U.S. National Library of Medicine and the National Institutes of Health

Datum: 6. Juni 2014

Zeitraum: nicht eingeschränkt

Search	Query	Items found
#1	"Search cilostazol"	1250
#2	"Search (claudication or claudicatio)"	10981
#3	"Search (peripheral and arterial and disease)"	19302
#4	"Search (#3) OR (#2)"	27955
#5	"Search (#4) AND (#1)"	284
#6	"Search (#5) AND trial"	96
#7	"Search (#6) NOT review"	49
#6 limit: Humans		95
#7 limit: Humans		48

Datenbanken: CCTR, EMBASE, Ovid MEDLINE®

Anbieter: DIMDI

Datum: 16. Juni 2014

Zeitraum: ab 2009

Strategie:

- 1 cilostazol.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tn, dm, mf, dv, nm, kf, px, rx, ui] (5165)
- 2 peripheral arterial disease.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tn, dm, mf, dv, nm, kf, px, rx, ui] (15678)
- 3 claudication intermittens.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tn, dm, mf, dv, nm, kf, px, rx, ui] (23)
- 4 claudication intermittent.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tn, dm, mf, dv, nm, kf, px, rx, ui] (182)
- 5 2 or 3 or 4 (15874)

- 6 1 and 5 (587)
- 7 (trial or study).mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tn, dm, mf, dv, nm, kf, px, rx, ui] (17553340)
- 8 6 and 7 (355)
- 9 8 not review?.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tn, dm, mf, dv, nm, kf, px, rx, ui] (179)
- 10 limit 9 to yr="2009 -Current" (110)
- 11 remove duplicates from 10 (88)

Es wurde eine zusätzliche Handsuche durchgeführt zur Ergänzung eventuell nicht gefundener Studien.

Die Auswahl der Literatur erfolgte nach den im Folgenden dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien. Die Ein- und Ausschlusskriterien sollen gewährleisten, dass insbesondere Unterlagen nach 4. Kapitel § 7 Abs. 2 VerfO, die patientenrelevanten Endpunkte widerspiegeln und von hoher methodischer Qualität sind, in die Bewertung einbezogen werden.

Einschlusskriterium		Ausschlusskriterium
Studienpopulation		
	Patienten mit PAVK Stadium II	Andere Erkrankungen als PAVK bzw. nicht zugelassene Indikationen Studien an Gesunden Tierexperimentelle Studien
Studiendesign		
	Randomisierte, kontrollierte, klinische Studien; systematische Reviews bzw. Metaanalysen unter Einschluss von randomisierten, klinischen Studien	Nicht randomisierte Studie Beobachtungsstudien Kongressberichte / Abstracts Nicht systematische Reviews Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation bzw. vorab nicht definierte Subgruppenanalysen
Intervention und Vergleichsbehandlung		
	Intervention: Cilostazol 2x100 mg Vergleich: Placebo, Gehtraining, Naftidrofuryl	In D nicht zugelassene Medikamente zur Behandlung der PAVK Vergleichsmedikamente, die nicht als Standardtherapie gelten (Ausnahme dreiarmlige Studie mit Placebogruppe)
Endpunkte:		
	Maximale und schmerzfreie Gehstrecke Revaskularisationen Ulcerationen Amputationsraten	Keine klinischen Endpunkte z.B. Veränderungen von Laborbefunden wie Blutungszeit, Lipidwerte

	Gesamtmortalität Vaskulär bedingte Morbidität Vaskulär bedingte Mortalität gesundheitsbezogene Lebens- qualität	
Sprache		
	Englisch, deutsch	andere

Die systematische Literaturrecherche dient der Erfassung relevanter Studien, die nach der Erarbeitung des Therapiehinweises Cilostazol, in Kraft getreten am 13. Oktober 2011, veröffentlicht wurden. Der Unterausschuss hat die so gefundenen Unterlagen hinsichtlich ihrer Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität geprüft. Die Literaturrecherche zeigte neben den im *Assessment Report* des CHMP³ abgebildeten Studienergebnisse keine weiteren relevanten Studien auf.

Mit zwei identifizierten relevanten Metaanalysen, Pande 2010⁴ und Squires 2011⁵, hat sich der G-BA bereits 2011 im Rahmen der Auswertung von Stellungnahmen zur Ergänzung des Therapiehinweises Cilostazol in Anlage IV der Arzneimittel-Richtlinie auseinandergesetzt.

Die Studie Singh 2009⁶ wurde mittels eines standardisierten Datenextraktionsbogens bewertet und als methodisch unzureichend eingeschätzt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde dem G-BA der systematische Review Bedenis 2014⁷ zur Kenntnis gebracht. Der Review enthält keine weiteren relevanten Studien.

Gemäß 4. Kapitel § 7 Abs. 1 VerfO erfolgt die Bewertung des therapeutischen Nutzens auch auf Basis der arzneimittelgesetzlichen Zulassung, der Fachinformationen sowie Publikationen von Zulassungsbehörden. Die nachfolgend beschriebenen Änderungen des Therapiehinweises Cilostazol basieren auf dem *Assessment Report* des CHMP der EMA¹ und der aktuellen Fachinformation des in Deutschland verfügbaren Cilostazol-haltigen Arzneimittels Pletal®⁸.

9. Bewertungsentscheidung

Der Unterausschuss hat die Unterlagen gemäß 4. Kapitel § 7 Abs. 1 VerfO bewertet und in dem Therapiehinweis zu Cilostazol umgesetzt. In den jeweiligen Abschnitten werden die im Folgenden beschriebenen Änderungen vorgenommen:

³ EMA/CHMP. Assessment report for Cilostazol containing medicinal products, 24. Juni 2013. Verfügbar unter <http://www.ema.europa.eu/ema/>, letzter Zugriff am 23. Mai 2014

⁴ Pande RL, Hiatt WR, Zhang P, Hittel N, Creager MA. A pooled analysis of the durability and predictors of treatment response of cilostazol in patients with intermittent claudication. *Vasc Med* 2010; 15: 181-8

⁵ Squires H, Simpson E et al. School of Health and Related Research (SchHARR). Cilostazol, naftidrofuryl oxalate, pentoxifylline and inositol nicotinate for the treatment of intermittent claudication in people with peripheral arterial disease. Assessment Report, 17.11.2010. Verfügbar unter <http://guidance.nice.org.uk/nicemedia/live/12265/51580/51580.pdf>, letzter Zugriff am 17.06.2014

⁶ Singh S, Singh H, Kohli A, Kapoor V, Singh G. Effects of cilostazole and pentoxifylline on claudication distance and lipid profile in patients with occlusive peripheral arterial disease: A comparative trial. *Ind J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 25: 45-8

⁷ Bedenis R, Stewart M, Cleanthis M et al. Cilostazol for intermittent claudication. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; Issue 10

⁸ Fachinformation Pletal®. Stand November 2013

Überschrift

In der Überschrift des Therapiehinweises wird durch die Ergänzung von „Generika“ hinter der Nennung des Arzneimittels „Pletal®“ der Verfügbarkeit von Generika mit dem Wirkstoff Cilostazol Rechnung getragen.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Es erfolgt eine Ergänzung hinsichtlich der eingeschränkten Zulassung, die nur noch die Behandlung von Patienten mit Claudicatio intermittens, bei denen Lebensstilumstellungen einschließlich Einstellung des Rauchens und Gehtraining sowie andere angemessene Interventionen die Symptome der Claudicatio intermittens nicht ausreichend verbessern konnten, umfasst.

Außerdem wird die Angabe seit wann Cilostazol in Deutschland zugelassen ist korrigiert. Die Angaben zum Jahr der Zulassung in Japan und den USA werden wegen fehlender Relevanz für den Therapiehinweis gestrichen.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Im Therapiehinweis werden Voraussetzungen aufgeführt, bei deren kumulativem Vorliegen ein medikamentöser Therapieversuch mit Cilostazol wirtschaftlich sein kann. Hier wird die Voraussetzung „Nikotinkarenz wird beachtet“ durch „Das Rauchen wurde eingestellt“ ersetzt und somit an den Text der Fachinformation angepasst.

Der Verordnerkreis wurde durch die Zulassungsänderung eingeschränkt und eine entsprechende Passage, aus der hervorgeht, dass die Indikation für eine medikamentöse Therapie mit Cilostazol neben anderen Behandlungsmöglichkeiten, wie beispielsweise einer Revaskularisation, sorgfältig geprüft und durch Ärzte mit Erfahrung in der Therapie der PAVK gestellt werden sollte, in den Therapiehinweis aufgenommen. Ebenso wird ein Hinweis ergänzt, dass bei Patienten > 70 Jahre mit bestehender ASS- und Statinmedikation die Indikation zur Behandlung mit Cilostazol besonders streng zu stellen ist, um den besonderen Erfordernissen der häufig multimorbiden älteren Patienten und der Wirtschaftlichkeit Rechnung zu tragen.

Nach 3 Monaten ist eine Kontrolle des Behandlungserfolges vorgesehen. Bei ausbleibendem Therapieerfolg soll die Therapie abgebrochen werden. Eine entsprechende Textpassage wird im Therapiehinweis ergänzt und der entsprechende Absatz redaktionell angepasst.

Kosten

Im Zuge der Aktualisierung des Therapiehinweises werden auch die Angaben zu den Therapiekosten dem aktuellen Stand entsprechend abgebildet.

Wirkungen

Die Angaben zur Einnahme von Cilostazol werden angepasst. Die Einnahme soll 30 Minuten vor dem Frühstück und Abendessen erfolgen. Eine Einnahme 2 Stunden nach dem Frühstück und Abendessen ist nicht mehr vorgesehen.

Cilostazol wird überwiegend hepatisch metabolisiert. Bei gleichzeitiger Einnahme von starken CYP3A4- und CYP2C19-Inhibitoren wird aktuell eine Halbierung der Cilostazol-Dosis empfohlen. Der Abschnitt zum Metabolismus wird an den Text der aktuellen Fachinformation angepasst.

Wirksamkeit

Die Angabe seit wann Cilostazol in Europa zugelassen ist wird auf 2000 korrigiert.

Nicht alle für den Therapiehinweis relevanten mit Cilostazol durchgeführten Studien wurden publiziert. Im Therapiehinweis wird darauf hingewiesen, dass sich Angaben zu unveröffentlichten Studien auch den Beurteilungsberichten der Zulassungsbehörden entnehmen lassen. Da diese Angaben auch im *Assessment Report* des CHMP enthalten sind wird die einschränkende Angabe, dass diese in den Beurteilungsberichten der „amerikanischen und englischen“ Zulassungsbehörden“ zu entnehmen sind, gestrichen.

Mit den Ergebnissen der einzelnen Studien zu Cilostazol hinsichtlich einer Veränderung der maximalen Gehstrecke wurde eine Metaanalyse durchgeführt. Die Angaben hierzu im Therapiehinweis werden um weitere Angaben aus dem *Assessment Report* ergänzt. In der Tabelle, in der die Ergebnisse dargestellt werden, werden zu den Studien 21-98-213, 21-92-202 und 21-94-201 die Anzahl der randomisierten Patienten und in der Studie 21-95-201 die mittlere Zunahme der Gehstrecke korrigiert. Die Erläuterungen zu der Tabelle werden zur Klarstellung, welche Quellen den Angaben in der Übersicht zugrunde liegen, ergänzt.

Es wird ein neuer Abschnitt ergänzt, in dem dargestellt wird, dass sich Hinweise finden, dass in jüngeren Studien mit zunehmender Komedikation von ASS und Statinen die Wirksamkeit von Cilostazol geringer ausfällt, aber dass aufgrund geringer Fallzahlen dieser Subgruppenanalysen zur Komedikation bisher jedoch noch keine sichere Aussage gemacht werden kann.

Risiken – ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Die Neubewertung der EMA hat zur Festlegung neuer Kontraindikationen für die Anwendung von Cilostazol geführt.

Die Kontraindikation „schwere Tachyarrhythmie in der Vorgeschichte“ wird im Therapiehinweis ergänzt und der entsprechende Absatz redaktionell angepasst.

Eine weitere neue Kontraindikation ist die gleichzeitige Einnahme von zwei oder mehr Thrombozytenaggregationshemmern bzw. Antikoagulantien. Es wird eine neue Passage ergänzt, in der auf diese Kontraindikation eingegangen wird.

Des Weiteren sind instabile Angina pectoris oder Myocardinfarkt/ Koronarintervention in den letzten 6 Monaten neu als Kontraindikation aufgenommen worden und werden im Therapiehinweis ergänzt.

Zu kardialen Nebenwirkungen und zur vorsichtigen Anwendung bei bestehenden kardialen Erkrankungen werden ebenfalls Abschnitte hinzugefügt.

Der Bereits unter „Wirkungen“ neu ergänzte Hinweis auf die vorgesehen Dosisreduktion bei gleichzeitiger Einnahme von starken CYP3A4- oder CYP2C19-Inhibitoren wird auch unter „Risiken – ggf. Vorsichtsmaßnahmen“ ergänzt und der Text an den geänderten Text der Fachinformation angepasst.

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V wird den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Folgende Organisationen wurden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Reinhardtstraße 37	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Ubierstraße 73	53173 Bonn
Gesellschaft für Phytotherapie e.V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Gemäß § 91 Abs. 5 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 11 Abs. 2 VerfO wird zudem der Bundesärztekammer Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben, da durch die Änderung des Therapiehinweises die Berufsausübung von Ärzten insofern berührt wird, dass der Verordnungskreis für Cistolozol eingeschränkt wird.

Darüber hinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht (BAnz AT 31.07.2014 B2).



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Vom 8. Juli 2014

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat am 8. Juli 2014 beschlossen, ein Stellungsverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IV Therapiehinweise, Therapiehinweis zu Cilostazol

Gemäß § 92 Absatz 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene zu den beabsichtigten Änderungen der Arzneimittel-Richtlinie Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Der entsprechende Entwurf zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie wird zu diesem Zweck folgenden Organisationen und Verbänden mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 29. Juli 2014 zugeleitet:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z), Bundesvereinigung deutscher Apothekerverbände (ABDA), Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI), Verband Forschender Arzneimittelhersteller (VFA), Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH), Pro Generika e.V., Bundesverband der Arzneimittelimporteure e.V. (BAI), Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V., Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V., Gesellschaft für Phytotherapie e.V.

Stellungnahmen zu diesem Entwurf einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis sind in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien bis zum

29. August 2014

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Wegelystraße 8
10623 Berlin

E-Mail zur Anlage IV: Therapiehinweise@g-ba.de

Betroffene pharmazeutische Unternehmen, die nicht Mitglieder der oben genannten Verbände sind, erhalten den Entwurf sowie die Tragenden Gründe bei der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Der Beschluss und die Tragenden Gründe können auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de eingesehen werden.

Berlin, den 8. Juli 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hecken

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

1.1 Schriftliches Stellungnahmeverfahren

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
Stellungnahmeberechtigten
nach § 35 Abs. 2 SGB V



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
Arzneimittel

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
Moh/uh

Datum:
29. Juli 2014

Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV nach § 17, Abschnitt H zu Therapiehinweisen: Änderung des Therapiehinweises Cilostazol gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 08. Juli 2014 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage IV einzuleiten. Anlage IV zum Abschnitt H der AM-RL soll geändert werden:

- **Therapiehinweis Cilostazol**

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 92 Abs. SGB V erhalten Sie bis zum

29. August 2014

Gelegenheit zur Abgabe Ihrer Stellungnahme. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch Literatur (z. B. relevante Studien). Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Anbei erhalten Sie das Begleitblatt „Literaturverzeichnis“. Wir weisen darauf hin, dass nur Literatur, die im Volltext vorliegt, berücksichtigt werden kann.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln



Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie bitte in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Arzneimittel
Wegelystraße 8
10623 Berlin
therapiehinweise@g-ba.de**

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



Gemeinsamer Bundesausschuss

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Bundesärztekammer

Leiter Dezernat 3 – Qualitätsmanagement,
Qualitätssicherung und Patientensicherheit
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
Moh/uh

Datum:
29. Juli 2014

Stellungnahmemöglichkeit der Bundesärztekammer nach § 91 Abs. 5 SGB V zu einer Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

Sehr geehrte [REDACTED],

gemäß § 91 Absatz 5 SGB V ist bei Beschlüssen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), deren Gegenstand die Berufsausübung der Ärzte berührt, der Bundesärztekammer Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 08. Juli 2014 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage IV einzuleiten. Anlage IV zum Abschnitt H der AM-RL soll geändert werden:

- Therapiehinweis Cilostazol

Nach § 92 Abs 2 SGB V soll der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V Hinweise aufnehmen, die dem Arzt eine therapie- und preisgerechte Auswahl der Arzneimittel ermöglichen. Die Hinweise sind zu einzelnen Indikationsgebieten aufzunehmen, so dass sich für Arzneimittel mit pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoffen oder therapeutisch vergleichbarer Wirkung eine Bewertung des therapeutischen Nutzens auch im Verhältnis zu den Therapiekosten und damit zur Wirtschaftlichkeit der Verordnung ergibt; § 73 Abs. 8 Satz 3 bis 6 SGB V gilt entsprechend. Nach § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V können in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 auch Therapiehinweise zu Arzneimitteln außerhalb von Zusammenstellungen gegeben werden; § 92 Abs. 2 Sätze 3 und 4 sowie § 92 Abs. 1 Satz 1 dritter Halbsatz gelten entsprechend. Die Therapiehinweise können Empfehlungen zu den Anteilen einzelner Wirkstoffe an den Verordnungen im Indikationsgebiet vorsehen.

Gemäß § 91 Abs. 5 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 11 Abs. 2 der Verfahrensordnung des G-BA wird der Bundesärztekammer Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben, da durch die Änderung des Therapiehinweises die Berufsausübung von Ärzten insofern berührt wird, dass der Verordnungskreis für Cilostazol eingeschränkt wird.

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 91 Abs. 5a SGB V erhalten Sie bis zum

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin - GKV Spitzenverband, Berlin -
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin- Kassenärztliche Bundesvereinigung, Köln

29. August 2014

Gelegenheit zur Abgabe einer Stellungnahme zum beigefügten Beschluss. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Ihre Stellungnahme richten Sie bitte in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Dateien an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss Arzneimittel
Wegelystraße 8
10623 Berlin
therapiehinweise@g-ba.de**

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch Literatur (z. B. relevante Studien). Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Anbei erhalten Sie das Begleitblatt „Literaturverzeichnis“. Wir weisen darauf hin, dass nur Literatur, die im Volltext vorliegt, berücksichtigt werden kann.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigefügte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben. Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

<i>Muster</i>	Nr.	Feldbezeichnung	Text
	1	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
		TI:	(Titel)
		SO:	(Quelle, d.h. Zeitschrift oder Internetadresse oder Ort: Verlag. Jahr)

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

Die korrekte Eingabe für unterschiedliche Literaturtypen finden Sie im folgenden Beispiel:

Literaturliste [Institution/Firma]

Beispiel	Nr.	Feldbezeichnung	Text
<i>Zeitschriften- artikel</i>	1	AU:	Bruno MJ
		TI:	Endoscopic ultrasonography
		SO:	Endoscopy; 35 (11); 920-932 /2003/
<i>Zeitschriften- artikel</i>	2	AU:	National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation
		TI:	Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure
		SO:	Am J Kidney Dis; 35 (6 Suppl 2); S1-140 /2000/
<i>Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Internet- dokument</i>	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html
<i>HTA-Doku- ment</i>	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC. 2000

Stellungnahmeverfahren zum Thema Therapiehinweise: Cislostazol

Literaturliste [Hier Institution / Firma eingeben] Indikation [Hier zutreffende Indikation eingeben]

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	

Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) – Anlage IV: Therapiehinweis Cilostazol

Vom 8. Juli 2014

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 8. Juli 2014 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ BAnz AT TT.MM.JJJJ B [X], beschlossen:

- I. Der Therapiehinweis zu Cilostazol in Anlage IV der AM-RL wird wie folgt geändert:
 1. In der Überschrift wird nach der Angabe „Pletal®“ die Angabe „ Cilostazol HEXAL®“ eingefügt.
 2. Der Abschnitt „Zugelassene Anwendungsgebiete“ wird wie folgt geändert:
 - a. Die Angabe „2007“ wird durch die Angabe „2006“ ersetzt.
 - b. Der Satz „Der Phosphodiesterase-III-Hemmer wurde bereits 1988 in Japan und 1999 in den USA zugelassen.“ wird gestrichen.
 - c. Es wird folgender Absatz 2 angefügt:

„Die Überprüfung von Nutzen und Risiken durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) führte 2013 zur Einschränkung der Zulassung auf den Zweitlinieneinsatz bei Patienten, bei denen Lebensstilumstellungen einschließlich Einstellung des Rauchens und Gehtraining sowie andere angemessene Interventionen die Symptome der Claudicatio intermittens nicht ausreichend verbessern konnten.“
 3. Der Abschnitt „Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise“ wird wie folgt geändert:
 - a. Im Absatz 7 wird der Satz „Nikotinkarenz wird beachtet.“ ersetzt durch den Satz „Das Rauchen wurde eingestellt.“.
 - b. Nach dem Absatz 7 werden folgende Absätze 8 und 9 eingefügt:

„Die Indikation für eine medikamentöse Therapie mit Cilostazol sollte neben anderen Behandlungsmöglichkeiten, wie beispielsweise einer Revaskularisation, sorgfältig geprüft und durch Ärzte mit Erfahrung in der Therapie der PAVK gestellt werden.

Die Indikation für eine zusätzliche Gabe von Cilostazol bei Patienten > 70 Jahre mit bereits bestehender ASS- und Statinmedikation sollte vor dem Hintergrund möglicher Nebenwirkungen, des Interaktionspotenzials und der Tatsache, dass

diese Patientengruppe in Studien nicht ausreichend repräsentiert war, besonders streng gestellt werden, um den besonderen Erfordernissen der häufig multimorbiden älteren Patienten und der Wirtschaftlichkeit Rechnung zu tragen.“

- c. Der letzte Absatz wird wie folgt gefasst:

„Der Behandlungserfolg soll nach 3 Monaten evaluiert werden. Falls Cilostazol keinen klinisch relevanten Effekt zeigt bzw. die Symptome nicht gebessert werden konnten, soll die Behandlung abgebrochen werden. Bei Fortsetzen der Behandlung soll der Therapieerfolg dokumentiert und jährlich reevaluiert werden. Eine lebenslange Dauerbehandlung ohne regelhafte Überprüfung ist nicht indiziert.“
4. Der Abschnitt „Kosten“ wird wie folgt geändert:
 - a. In der Tabelle wird die Angabe „1,00“ durch die Angabe „1,02“, die Angabe „366“ durch die Angabe „371“, die Angabe „2,41“ durch die Angabe „1,82“ und die Angabe „878“ durch die Angabe „666“ ersetzt.
 - b. Der Erläuterungstext zur Tabelle wird wie folgt gefasst:

„Kostenberechnung auf Basis der größten verfügbaren Packung bzw. Festbetrag; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden nicht berücksichtigt.
Stand Lauer Taxe 15.05.2014“
5. Der Abschnitt „Wirkungen“ wird wie folgt geändert:
 - a. Im Absatz 2 wird der Satz „Cilostazol sollte jeweils 30 Minuten vor oder 2 Stunden nach dem Frühstück und dem Abendessen eingenommen werden.“ ersetzt durch den Satz „Cilostazol sollte jeweils 30 Minuten vor dem Frühstück und Abendessen eingenommen werden.“.
 - b. Im Absatz 3 wird der Satz „Interaktionen mit Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Erythromycin, Diltiazem, Protonenpumpenhemmer), Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin) und Substraten dieser Isoenzyme (z. B. Lovastatin) sind zu beachten.“ ersetzt durch den Satz „Eine Dosisreduktion auf zweimal täglich 50 mg wird empfohlen bei Patienten, die gleichzeitig starke Inhibitoren von CYP3A4 (z. B. Azolantimykotika, Makrolide oder Proteasehemmer) oder CYP2C19 (z. B. Omeprazol) einnehmen.“.
6. Der Abschnitt „Wirksamkeit“ wird wie folgt geändert:
 - a. Im Absatz 1 werden die Wörter „Der Zulassung“ durch die Wörter „Den Zulassungen“ und die Angabe „2007“ durch die Angabe „ab 2000“ ersetzt.
 - b. Satz 2 des Absatz 3 wird wie folgt geändert:
 - aa. Die Wörter „amerikanischen und englischen“ werden gestrichen,
 - bb. Dem Wort „Zulassungsbehörde“ wird der Buchstabe „n“ angefügt.
 - c. Der Absatz 6 wird wie folgt geändert:
 - aa. Dem Satz 1 wird folgender Satz 2 angefügt:

„In einer IPD-Metaanalyse (IPD = *Individual patient data*: gepoolte individuelle Patientendaten) zeigte sich eine um 35 % größere Zunahme der maximalen Gehstrecke gegenüber Baseline im Vergleich zu Placebo (Cilostazol 59,4 %, Placebo 24,3 %).“
 - bb. Der nachfolgende Wortlaut wird als Absatz 7 fortgeführt.
 - d. In Absatz 7 wird der Satz „Ein Medianwert zur maximalen Gehstreckenverlängerung wird nicht berichtet.“ gestrichen

- e. Die Tabelle in Absatz 8 „Zunahme der maximalen Gehstrecke unter Cilostazol 2 x 100 mg in Studien“ wird wie folgt geändert:
 - aa. In der Kopfzeile wird die Angabe „Wo“ durch die Angabe „[Wo]“ ersetzt.
 - bb. In der Zeile „21-98-213“ wird in der Spalte „n**“ die Angabe „449“ ersetzt durch die Angabe „520“.
 - cc. In der Zeile „21-92-202“ wird in der Spalte „n**“ die Angabe „280“ ersetzt durch die Angabe „345“.
 - dd. In der Zeile „21-94-201“ wird in der Spalte „n**“ die Angabe „261“ ersetzt durch die Angabe „262“.
 - ee. In der Zeile „21-98-213“ wird in der Spalte „Mittel**“ vor der Angabe „2“ die Angabe „-“ eingefügt.
 - f. Nach Absatz 9 wird folgender Absatz 10 eingefügt:

„Es finden sich Hinweise, dass in jüngeren Studien mit zunehmender Komedikation von ASS und Statinen die Wirksamkeit von Cilostazol geringer ausfällt. Aufgrund geringer Fallzahlen dieser Subgruppenanalysen zur Komedikation kann bisher jedoch noch keine sichere Aussage gemacht werden.“
 - g. In Absatz 11 werden die Wörter „gegenüber Placebo“ gestrichen.
7. Der Abschnitt „Risiken – ggf. Vorsichtsmaßnahmen“ wird wie folgt geändert:
- a. Im Absatz 3 wird der Wortlaut nach Satz 2 als Absatz 4 fortgeführt.
 - b. Absatz 4 wird wie folgt gefasst:

„Patienten mit ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern, multifokalen ventrikulären Ektopien und schwerer Tachyarrhythmie in der Vorgeschichte sowie Patienten mit Verlängerung des QTc-Intervalls dürfen ebenfalls kein Cilostazol einnehmen.“
 - c. Absatz 6 Satz 2 wird wie folgt geändert:
 - aa. Die Wörter „Darunter waren die“ werden ersetzt durch das Wort „Die“.
 - bb. Nach der Angabe "peripheren Ödemen (1,1% vs. 0%)“ wird das Wort „waren“ eingefügt.
 - e. Dem Absatz 7 wird folgender Satz 2 angefügt:

„Kontraindiziert ist nach erneuter Risikobewertung durch die EMA daher die Kombination von Cilostazol mit zwei oder mehr Thrombozytenaggregationshemmern bzw. Antikoagulantien (z. B. Acetylsalicylsäure, Clopidogrel, Heparin, Vitamin-K-Antagonisten wie Phenprocoumon, Dabigatran, Rivaroxaban oder Apixaban). Vorsicht ist bereits geboten bei Kombination von Cilostazol mit einem Wirkstoff dieser Gruppen.“
 - f. In Absatz 8 wird Satz 2 gestrichen.
 - g. Nach Absatz 9 werden folgende Absätze 10 bis 13 eingefügt:

„Wegen seines Wirkmechanismus kann Cilostazol unter anderem Tachykardie, Palpitationen, Tachyarrhythmie und/oder Hypotonie hervorrufen. Der Anstieg der Herzfrequenz unter Cilostazol kann bei Risikopatienten zu Angina pectoris führen.

Patienten mit einem erhöhten Risiko für schwere unerwünschte kardiale Ereignisse als Folge einer erhöhten Herzfrequenz, z. B. Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit, sollten während der Behandlung mit Cilostazol engmaschig überwacht werden.

Bei Patienten mit instabiler Angina pectoris oder Myokardinfarkt/Koronarintervention in den letzten 6 Monaten oder einer anamnestisch bekannten schweren Tachyarrhythmie ist Cilostazol nach Risikobewertung durch die EMA kontraindiziert.

Bei Patienten mit atrialer oder ventrikulärer Ektopie sowie bei Patienten mit Vorhofflimmern oder –flattern soll Cilostazol nur mit Vorsicht angewendet werden.“

h. Im Absatz 14 wird der Wortlaut nach Satz 3 als Absatz 15 fortgeführt.

i. Absatz 15 wird wie folgt gefasst:

„Starke Inhibitoren der CYP3A4 (z. B. Makrolide wie Erythromycin und Clarithromycin, Azol-Antimykotika wie Ketoconazol oder Protease-Inhibitoren) oder Inhibitoren der CYP2C19 (z. B. Protonenpumpenhemmer) erhöhen die pharmakologische Gesamtaktivität von Cilostazol und können die unerwünschten Wirkungen von Cilostazol verstärken. Aus diesem Grund beträgt die empfohlene Dosis für Patienten, die starke CYP3A4- oder CYP2C19-Inhibitoren einnehmen, 50 mg zweimal täglich.“

II. Die Änderungen der Richtlinie treten am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 8. Juli 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) – Anlage IV: Therapiehinweis Cilostazol

Vom 8. Juli 2014

Inhalt

1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Verfahrensablauf.....	3
4. Bewertungsverfahren.....	5
4.1 Bewertungsgrundlage.....	5
4.2 Bewertungsentscheidung.....	7

1. Rechtsgrundlage

Nach § 92 Abs 2 SGB V soll der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V Hinweise aufnehmen, die dem Arzt eine therapie- und preisgerechte Auswahl der Arzneimittel ermöglichen. Die Hinweise sind zu einzelnen Indikationsgebieten aufzunehmen, so dass sich für Arzneimittel mit pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoffen oder therapeutisch vergleichbarer Wirkung eine Bewertung des therapeutischen Nutzens auch im Verhältnis zu den Therapiekosten und damit zur Wirtschaftlichkeit der Verordnung ergibt; § 73 Abs. 8 Satz 3 bis 6 SGB V gilt entsprechend. Nach § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V können in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 auch Therapiehinweise zu Arzneimitteln außerhalb von Zusammenstellungen gegeben werden; § 92 Abs. 2 Sätze 3 und 4 sowie § 92 Abs. 1 Satz 1 dritter Halbsatz gelten entsprechend. Die Therapiehinweise können Empfehlungen zu den Anteilen einzelner Wirkstoffe an den Verordnungen im Indikationsgebiet vorsehen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Nach Einleitung eines Bewertungsverfahrens gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG durch die spanische Zulassungsbehörde (AEMPS) aufgrund von Sicherheitsbedenken hat das *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* der *European Medicines Agency (EMA)* die Zulassung Cilostazol-haltiger Arzneimittel überprüft und eine Nutzen-Risiko-Abwägung ihrer Anwendung durchgeführt (EMA/H/A-31/1306)¹.

Das CHMP hat die Empfehlung ausgesprochen, die Zulassung Cilostazol-haltiger Arzneimittel einzuschränken und risikominimierende Maßnahmen vorzusehen. Es hat sich dafür ausgesprochen, das Anwendungsgebiet von Cilostazol auf die Behandlung von Patienten mit Claudicatio intermittens, bei denen Lebensstilumstellungen einschließlich Einstellung des Rauchens und Gehtraining sowie andere angemessene Interventionen die Symptome der Claudicatio intermittens nicht ausreichend verbessern konnten, einzuschränken. Außerdem hat es empfohlen, die Kontraindikationen für die Anwendung Cilostazol-haltiger Arzneimittel auszuweiten, eine Kontrolle des Behandlungserfolgs nach 3 Monaten vorzusehen und die Empfehlung einer Dosisreduktion bei gleichzeitiger Einnahme von CYP3A4- oder CYP2C19-Inhibitoren einzuführen. Die Empfehlungen des CHMP wurden von der Europäischen Kommission am 24. Juni 2013 in einer rechtskräftigen Entscheidung umgesetzt.

Vor dem Hintergrund der Neubewertung Cilostazol-haltiger Arzneimittel durch die EMA und der damit einhergehenden Änderung der Zulassung Cilostazol-haltiger Arzneimittel ist der Unterausschuss Arzneimittel zu der Entscheidung gelangt, den Therapiehinweis Cilostazol zu aktualisieren. Hierzu hat er sich einen Überblick über den aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse verschafft und die danach erforderlichen Änderungen des Therapiehinweises vorgenommen. Im Wesentlichen ist insofern der *Assessment Report* des CHMP¹ und die aktuelle Fachinformation von Pletal®² eingeflossen, da neue wissenschaftliche Erkenntnisse zur Anwendung Cilostazol-haltiger Arzneimittel in der Indikation Claudicatio intermittens darüber hinaus nicht identifiziert werden konnten.

¹ EMA/CHMP. Assessment report for Cilostazol containing medicinal products, 24. Juni 2013. Verfügbar unter <http://www.ema.europa.eu/ema/>, letzter Zugriff am 23. Mai 2014

² Fachinformation Pletal®. Stand November 2013

3. Verfahrensablauf

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, den vom GKV-Spitzenverband benannten Mitgliedern sowie den Vertretern/Vertreterinnen der Patientenorganisationen zusammensetzt. Diese Arbeitsgruppe hat in ihren Sitzungen am 19. Mai 2014 und 30. Juni 2014 über die Aktualisierung des Therapiehinweises zu Cilostazol in Anlage IV der Arzneimittel-Richtlinie beraten.

Der Beschlussentwurf zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde in der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel am 8. Juli 2014 konsentiert. Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 8. Juli 2014 nach 1. Kapitel § 10 Abs. 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
UA Arzneimittel	26. März 2013	Beauftragung zur Erstellung eines Entwurfs zur Aktualisierung des Therapiehinweises zu Cilostazol
AG Nutzenbewertung	19. Mai 2014	Beratung über die Aktualisierung des Therapiehinweises zu Cilostazol
AG Nutzenbewertung	30. Juni 2014	Beratung der Beschlussvorlage zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens
UA Arzneimittel	8. Juli 2014	Konsentierung der Beschlussvorlage und Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Abs. 2 VerfO).

Als Frist zur Stellungnahme ist ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V wird den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der

Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Reinhardtstraße 37	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Uhierstraße 73	53173 Bonn
Gesellschaft für Phytotherapie e.V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Gemäß § 91 Abs. 5 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 11 Abs. 2 VerfO wird zudem der Bundesärztekammer Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben, da durch die Änderung des Therapiehinweises die Berufsausübung von Ärzten insofern berührt wird, dass der Verordnerkreis für Cilostazol eingeschränkt wird.

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Berlin, den 8. Juli 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

4. Bewertungsverfahren

Der Therapiehinweis Cilostazol, in Kraft getreten am 13. Oktober 2011 [BAnz. Nr. 154 (S. 3508) vom 12.10.2011] wird aufgrund der durchgeführten Nutzen-Risiko-Abwägung der EMA und der damit verbundenen Änderung der Zulassung Cilostazol-haltiger Arzneimittel aktualisiert. Aufbauend auf dem Therapiehinweis zu Cilostazol erfolgt eine Überarbeitung der Evidenz mittels systematischer Literaturrecherche.

Ergänzend werden im Zuge der Aktualisierung fehlerhafte Angaben im Therapiehinweis Cilostazol bereinigt.

4.1 Bewertungsgrundlage

Zur Erfassung von relevanten Studien zur Bewertung des Nutzens wurde die bei Erstellung des Therapiehinweises durchgeführte systematische Literaturrecherche aktualisiert.

Literaturrecherche

Datenbanken: MEDLINE

Anbieter: U.S. National Library of Medicine and the National Institutes of Health

Datum: 6. Juni 2014

Zeitraum: nicht eingeschränkt

Search	Query	Items found
#1	"Search cilostazol"	1250
#2	"Search (claudication or claudicatio)"	10981
#3	"Search (peripheral and arterial and disease)"	19302
#4	"Search (#3) OR (#2)"	27955
#5	"Search (#4) AND (#1)"	284
#6	"Search (#5) AND trial"	96
#7	"Search (#6) NOT review"	49
#6 limit: Humans		95
#7 limit: Humans		48

Datenbanken: CCTR, EMBASE, Ovid MEDLINE®

Anbieter: DIMDI

Datum: 16. Juni 2014

Zeitraum: ab 2009

Strategie:

- 1 cilostazol.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tn, dm, mf, dv, nm, kf, px, rx, ui] (5165)
- 2 peripheral arterial disease.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tn, dm, mf, dv, nm, kf, px, rx, ui] (15678)
- 3 claudication intermittens.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tn, dm, mf, dv, nm, kf, px, rx, ui] (23)
- 4 claudication intermittent.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tn, dm, mf, dv, nm, kf, px, rx, ui] (182)
- 5 2 or 3 or 4 (15874)
- 6 1 and 5 (587)

7 (trial or study).mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tn, dm, mf, dv, nm, kf, px, rx, ui] (17553340)
 8 6 and 7 (355)
 9 8 not review?.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tn, dm, mf, dv, nm, kf, px, rx, ui] (179)
 10 limit 9 to yr="2009 -Current" (110)
 11 remove duplicates from 10 (88)

Es wurde eine zusätzliche Handsuche durchgeführt zur Ergänzung eventuell nicht gefundener Studien.

Die Auswahl der Literatur erfolgte nach den im Folgenden dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien. Die Ein- und Ausschlusskriterien sollen gewährleisten, dass insbesondere Unterlagen nach 4. Kapitel § 7 Abs. 2 Verfo, die patientenrelevanten Endpunkte widerspiegeln und von hoher methodischer Qualität sind, in die Bewertung einbezogen werden.

	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Studienpopulation		
	Patienten mit PAVK Stadium II	Andere Erkrankungen als PAVK bzw. nicht zugelassene Indikationen Studien an Gesunden Tierexperimentelle Studien
Studiendesign		
	Randomisierte, kontrollierte, klinische Studien; systematische Reviews bzw. Metaanalysen unter Einschluss von randomisierten, klinischen Studien	Nicht randomisierte Studie Beobachtungsstudien Kongressberichte / Abstracts Nicht systematische Reviews Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation bzw. vorab nicht definierte Subgruppenanalysen
Intervention und Vergleichsbehandlung		
	Intervention: Cilostazol 2x100 mg Vergleich: Placebo, Gehtraining, Naftidrofuryl	In D nicht zugelassene Medikamente zur Behandlung der PAVK Vergleichsmedikamente, die nicht als Standardtherapie gelten (Ausnahme dreiarmlige Studie mit Placebogruppe)
Endpunkte:		
	Maximale und schmerzfreie Gehstrecke Revaskularisationen Ulcerationen Amputationsraten	Keine klinischen Endpunkte z.B. Veränderungen von Laborbefunden wie Blutungszeit, Lipidwerte

	Gesamtmortalität Vaskulär bedingte Morbidität Vaskulär bedingte Mortalität gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Sprache		
	Englisch, deutsch	andere

Die systematische Literaturrecherche dient der Erfassung relevanter Studien, die nach der Erarbeitung des Therapiehinweises Cilostazol, in Kraft getreten am 13. Oktober 2011, veröffentlicht wurden. Der Unterausschuss hat die so gefundenen Unterlagen hinsichtlich ihrer Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität geprüft. Die Literaturrecherche zeigte neben den im *Assessment Report* des CHMP¹ abgebildeten Studienergebnisse keine weiteren relevanten Studien auf.

Mit zwei identifizierten relevanten Metaanalysen, Pande 2010³ und Squires 2011⁴, hat sich der G-BA bereits 2011 im Rahmen der Auswertung von Stellungnahmen zur Ergänzung des Therapiehinweises Cilostazol in Anlage IV der Arzneimittel-Richtlinie auseinandergesetzt.

Die Studie Singh 2009⁵ wurde mittels eines standardisierten Datenextraktionsbogens bewertet und als methodisch unzureichend eingeschätzt.

Gemäß 4. Kapitel § 7 Abs. 1 VerfO erfolgt die Bewertung des therapeutischen Nutzens auch auf Basis der arzneimittelgesetzlichen Zulassung, der Fachinformationen sowie Publikationen von Zulassungsbehörden. Die nachfolgend beschriebenen Änderungen des Therapiehinweises Cilostazol basieren auf dem *Assessment Report* des CHMP der EMA¹ und der aktuellen Fachinformation des in Deutschland verfügbaren Cilostazol-haltigen Arzneimittels Pletal®².

4.2 Bewertungsentscheidung

Der Unterausschuss hat die Unterlagen gemäß 4. Kapitel § 7 Abs. 1 VerfO bewertet und in dem Therapiehinweis zu Cilostazol umgesetzt. In den jeweiligen Abschnitten werden die im Folgenden beschriebenen Änderungen vorgenommen:

Zugelassene Anwendungsgebiete

Es erfolgt eine Ergänzung hinsichtlich der eingeschränkten Zulassung, die nur noch die Behandlung von Patienten mit Claudicatio intermittens, bei denen Lebensstilumstellungen einschließlich Einstellung des Rauchens und Gehtraining sowie andere angemessene

³ Pande RL, Hiatt WR, Zhang P, Hittel N, Creager MA. A pooled analysis of the durability and predictors of treatment response of cilostazol in patients with intermittent claudication. *Vasc Med* 2010; 15: 181-8

⁴ Squires H, Simpson E et al. School of Health and Related Research (SchARR). Cilostazol, naftidrofuryl oxalate, pentoxifylline and inositol nicotinate for the treatment of intermittent claudication in people with peripheral arterial disease. *Assessment Report*, 17.11.2010. Verfügbar unter <http://guidance.nice.org.uk/nicemedia/live/12265/51580/51580.pdf>, letzter Zugriff am 17.06.2014

⁵ Singh S, Singh H, Kohli A, Kapoor V, Singh G. Effects of cilostazole and pentoxifylline on claudication distance and lipid profile in patients with occlusive peripheral arterial disease: A comparative trial. *Ind J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 25: 45-8

Interventionen die Symptome der Claudicatio intermittens nicht ausreichend verbessern konnten, umfasst.

Außerdem wird die Angabe seit wann Cilostazol in Deutschland zugelassen ist korrigiert. Die Angaben zum Jahr der Zulassung in Japan und den USA werden wegen fehlender Relevanz für den Therapiehinweis gestrichen.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Im Therapiehinweis werden Voraussetzungen aufgeführt, bei deren kumulativem Vorliegen ein medikamentöser Therapieversuch mit Cilostazol wirtschaftlich sein kann. Hier wird die Voraussetzung „Nikotinkarenz wird beachtet“ durch „Das Rauchen wurde eingestellt“ ersetzt und somit an den Text der Fachinformation angepasst.

Der Verordnerkreis wurde durch die Zulassungsänderung eingeschränkt und eine entsprechende Passage, aus der hervorgeht, dass die Indikation für eine medikamentöse Therapie mit Cilostazol neben anderen Behandlungsmöglichkeiten, wie beispielsweise einer Revaskularisation, sorgfältig geprüft und durch Ärzte mit Erfahrung in der Therapie der PAVK gestellt werden sollte, in den Therapiehinweis aufgenommen. Ebenso wird ein Hinweis ergänzt, dass bei Patienten > 70 Jahre mit bestehender ASS- und Statinmedikation die Indikation zur Behandlung mit Cilostazol besonders streng zu stellen ist, um den besonderen Erfordernissen der häufig multimorbiden älteren Patienten und der Wirtschaftlichkeit Rechnung zu tragen.

Nach 3 Monaten ist eine Kontrolle des Behandlungserfolges vorgesehen. Bei ausbleibendem Therapieerfolg soll die Therapie abgebrochen werden. Eine entsprechende Textpassage wird im Therapiehinweis ergänzt und der entsprechende Absatz redaktionell angepasst.

Kosten

Im Zuge der Aktualisierung des Therapiehinweises werden auch die Angaben zu den Therapiekosten dem aktuellen Stand entsprechend abgebildet.

Wirkungen

Die Angaben zur Einnahme von Cilostazol werden angepasst. Die Einnahme soll 30 Minuten vor dem Frühstück und Abendessen erfolgen. Eine Einnahme 2 Stunden nach dem Frühstück und Abendessen ist nicht mehr vorgesehen.

Cilostazol wird überwiegend hepatisch metabolisiert. Bei gleichzeitiger Einnahme von starken CYP3A4- und CYP2C19-Inhibitoren wird aktuell eine Halbierung der Cilostazol-Dosis empfohlen. Der Abschnitt zum Metabolismus wird an den Text der aktuellen Fachinformation angepasst.

Wirksamkeit

Die Angabe seit wann Cilostazol in Europa zugelassen ist wird auf 2000 korrigiert.

Nicht alle für den Therapiehinweis relevanten mit Cilostazol durchgeführten Studien wurden publiziert. Im Therapiehinweis wird darauf hingewiesen, dass sich Angaben zu unveröffentlichten Studien auch den Beurteilungsberichten der Zulassungsbehörden entnehmen lassen. Da diese Angaben auch im *Assessment Report* des CHMP enthalten sind wird die einschränkende Angabe, dass diese in den Beurteilungsberichten der „amerikanischen und englischen“ Zulassungsbehörden“ zu entnehmen sind, gestrichen.

Mit den Ergebnissen der einzelnen Studien zu Cilostazol hinsichtlich einer Veränderung der maximalen Gehstrecke wurde eine Metaanalyse durchgeführt. Die Angaben hierzu im

Therapiehinweis werden um weitere Angaben aus dem *Assessment Report* ergänzt. In der Tabelle, in der die Ergebnisse dargestellt werden, werden zu den Studien 21-98-213, 21-92-202 und 21-94-201 die Anzahl der randomisierten Patienten und in der Studie 21-95-201 die mittlere Zunahme der Gehstrecke korrigiert.

Es wird ein neuer Abschnitt ergänzt, in dem dargestellt wird, dass sich Hinweise finden, dass in jüngeren Studien mit zunehmender Komedikation von ASS und Statinen die Wirksamkeit von Cilostazol geringer ausfällt, aber dass aufgrund geringer Fallzahlen dieser Subgruppenanalysen zur Komedikation bisher jedoch noch keine sichere Aussage gemacht werden kann.

Risiken – ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Die Neubewertung der EMA hat zur Festlegung neuer Kontraindikationen für die Anwendung von Cilostazol geführt.

Die Kontraindikation „schwere Tachyarrhythmie in der Vorgeschichte“ wird im Therapiehinweis ergänzt und der entsprechende Absatz redaktionell angepasst.

Eine weitere neue Kontraindikation ist die gleichzeitige Einnahme von zwei oder mehr Thrombozytenaggregationshemmern bzw. Antikoagulantien. Es wird eine neue Passage ergänzt, in der auf diese Kontraindikation eingegangen wird.

Des Weiteren sind instabile Angina pectoris oder Myocardinfarkt/ Koronarintervention in den letzten 6 Monaten neu als Kontraindikation aufgenommen worden und werden im Therapiehinweis ergänzt.

Zu kardialen Nebenwirkungen und zur vorsichtigen Anwendung bei bestehenden kardialen Erkrankungen werden ebenfalls Abschnitte hinzugefügt.

Der Bereits unter „Wirkungen“ neu ergänzte Hinweis auf die vorgesehene Dosisreduktion bei gleichzeitiger Einnahme von starken CYP3A4- oder CYP2C19-Inhibitoren wird auch unter „Risiken – ggf. Vorsichtsmaßnahmen“ ergänzt und der Text an den geänderten Text der Fachinformation angepasst.

1.2 Mündliche Anhörung (Einladung)



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
MOH/uh

Datum:
13. Oktober 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Stellungnahmeberechtigte
nach § 91 Abs. 9 S. 1 SGB V

Sachverständigen-Anhörung gemäß § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V zur Änderung der Anlage IV der Arzneimittel-Richtlinie

Sehr geehrte Damen und Herren,

nach § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 12 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses ist vor einer Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie jedem, der berechtigt ist, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben.

Der Vorsitzende des zuständigen Unterausschusses Arzneimittel hat demzufolge zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IV bezüglich des

- **Therapiehinweises zu Cilostazol**

eine mündliche Anhörung anberaumt.

Die Anhörung findet statt:

**am 11. November 2014
um 11:30 Uhr
im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses
Wegelystraße 8
10623 Berlin**

Zu dieser Anhörung laden wir Sie hiermit herzlich ein.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenärztliche Bundesvereinigung, Köln

An der Anhörung können für jeden mündlich Stellungnahmeberechtigten höchstens jeweils zwei Sachverständige teilnehmen.

Bitte teilen Sie uns bis zum **20. Oktober 2014** per E-Mail (arzneimittel@g-ba.de) mit, ob Sie an der mündlichen Anhörung teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen.

Es steht Ihnen frei, auf Ihr mündliches Stellungnahmerecht zu verzichten.

Voraussetzung für die Teilnahme an der mündlichen Anhörung ist die Abgabe einer vollständig ausgefüllten Offenlegungserklärung. Bitte prüfen Sie deshalb, ob Sie alle Fragen beantwortet haben und unterschreiben Sie die Offenlegungserklärung mit Datumsangabe zweimalig im dafür vorgesehen Abschnitt auf Seite 3.

Die Offenlegungserklärung ist im Original zur mündlichen Anhörung vorzulegen.

Die mündliche Anhörung dient in erster Linie dazu, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären und neuere Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben haben, einzubringen. Power-Point-Präsentationen sind jedoch leider nicht möglich. Bitte beachten Sie, dass die mündliche Anhörung in deutscher Sprache stattfindet. Ausführungen in anderen Sprachen werden nicht protokolliert.

Eine Wegbeschreibung zum Gemeinsamen Bundesausschuss ist als Anlage beigefügt.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

Bundesärztekammer

Leiter Dezernat 3 - Qualitätsmanagement, Qualitätssicherung und Patientensicherheit
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838210

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
MOH/uh

Datum:
13. Oktober 2014

**Sachverständigen-Anhörung gemäß § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V zur Änderung
der Anlage IV der Arzneimittel-Richtlinie**

Sehr geehrte [REDACTED],

nach § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 12 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses ist vor einer Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie jedem, der berechtigt ist, zu einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses Stellung zu nehmen und eine schriftliche Stellungnahme abgegeben hat, in der Regel auch Gelegenheit zu einer mündlichen Stellungnahme zu geben.

Der Vorsitzende des zuständigen Unterausschusses Arzneimittel hat demzufolge zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IV bezüglich des

- **Therapiehinweises zu Cilostazol**

eine mündliche Anhörung anberaumt.

Die Anhörung findet statt:

**am 11. November 2014
um 11:30 Uhr
im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses
Wegelystraße 8
10623 Berlin**

Zu dieser Anhörung laden wir Sie hiermit herzlich ein.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln

An der Anhörung können für jeden mündlich Stellungnahmeberechtigten höchstens jeweils zwei Sachverständige teilnehmen.

Bitte teilen Sie uns bis zum **20. Oktober 2014** per E-Mail (arzneimittel@g-ba.de) mit, ob Sie an der mündlichen Anhörung teilnehmen werden und benennen Sie in dem Fall bitte auch die teilnehmenden Personen.

Es steht Ihnen frei, auf Ihr mündliches Stellungnahmerecht zu verzichten.

Voraussetzung für die Teilnahme an der mündlichen Anhörung ist die Abgabe einer vollständig ausgefüllten Offenlegungserklärung. Bitte prüfen Sie deshalb, ob Sie alle Fragen beantwortet haben und unterschreiben Sie die Offenlegungserklärung mit Datumsangabe zweimalig im dafür vorgesehen Abschnitt auf Seite 3.

Die Offenlegungserklärung ist im Original zur mündlichen Anhörung vorzulegen.

Die mündliche Anhörung dient in erster Linie dazu, die sich aus der schriftlichen Stellungnahme ergebenden Fragen zu klären und neuere Erkenntnisse, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben haben, einzubringen. Power-Point-Präsentationen sind jedoch leider nicht möglich. Bitte beachten Sie, dass die mündliche Anhörung in deutscher Sprache stattfindet. Ausführungen in anderen Sprachen werden nicht protokolliert.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

2.1 Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bundesärztekammer (BÄK)	21.08.2014
UCB Pharma GmbH	29.08.2014

2.2 Übersicht der Anmeldung zur mündlichen Anhörung

Organisation	Name
UCB Pharma GmbH	Frau Christina Peters Herr Dr. Olaf Randerath

2.2.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
UCB Pharma GmbH, Christina Peters	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
UCB Pharma GmbH, Dr. Olaf Randerath	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

3. Auswertung der Stellungnahmen

3.1 Auswertung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen

Bundesärztekammer (BÄK)

1. Einwand:

Die Bundesärztekammer hat zu der vorgesehenen Änderung der Arzneimittel-Richtlinie keine Ergänzungs- oder Änderungshinweise.

Bewertung:

Es handelt sich um eine zustimmende Stellungnahme, aus der sich kein Änderungsbedarf ergibt.

Vorschlag:

Keine Änderung.

UCB Pharma GmbH

Überschrift

1. Einwand: verfügbare Cilostazol-haltige Arzneimittel

In der vorgesehenen Änderung des Therapiehinweises ist korrekterweise die Aufnahme von Cilostazol Hexal® vorgesehen. In der aktuellen Lauer Taxe (15. August 2014) sind jedoch noch zwei weitere Präparate zum Vertrieb in Deutschland gelistet (Cilostazol Stada® und Cilostazol Aliud®), die dementsprechend ebenfalls in Abschnitt I des revidierten Therapiehinweises aufgenommen werden sollten.

Bewertung:

Aussage im Therapiehinweis:

“Wirkstoff: Cilostazol (z. B. Pletal®, Cilostazol HEXAL®)”

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens (8. Juli 2014) war neben Pletal® und Cilostazol HEXAL® kein weiteres Cilostazol-haltiges Arzneimittel in der Lauer-Taxe geführt. Mittlerweile sind, wie vom Stellungnehmer ausgeführt, mehrere Generika verfügbar.

Vorschlag:

In der Aufzählung von Arzneimitteln in der Überschrift wird „Cilostazol HEXAL®“ durch „Generika“ ersetzt.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

2. Einwand: Angaben Verlauf PAVK

Die Angaben zum Verlauf der PAVK sind unvollständig. Wir empfehlen daher auf die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Angiologie⁹ wie folgt zu referenzieren:

„Bei ca. einem Viertel der Patienten kommt es zu einer spontanen Symptomverbesserung. Bei ca. einem Drittel bis zur Hälfte der Patienten bleibt die Erkrankung unverändert, bei ca. einem Viertel verschlechtert sich die Symptomatik. Etwa 2% erleiden eine Amputation innerhalb eines 10 Jahres-Zeitraumes.“

Bewertung:

Aussage im Therapiehinweis:

„Im Stadium II der Peripheren Arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) bzw. Claudicatio intermittens kommt es bei 20 – 30 % der Patienten im Verlauf von 10 Jahren spontan zu einer Symptombesserung. Weitere 20 – 30 % erleben ein Fortschreiten der Symptomatik. Bei etwa 2 % der Patienten wird eine Amputation notwendig.“

Die Textpassage, auf die mit dieser Stellungnahme Bezug genommen wird, ist nicht Gegenstand des aktuellen Stellungnahmeverfahrens. Abgesehen davon ergibt sich aus dem Einwand jedoch auch kein Änderungsbedarf, da die Aussage der Textstelle im Therapiehinweis inhaltlich nicht der Aussage der Leitlinie entgegensteht.

Vorschlag:

Keine Änderung.

3. Einwand: Behandlungsziele

Die Empfehlungen zu den Behandlungszielen weichen von den Aussagen der derzeit gültigen und wissenschaftlich anerkannten S3 Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Angiologie⁹ ab.

Insbesondere werden die Unterschiede der Therapieziele für die verschiedenen Stadien der PAVK nicht berücksichtigt. Da eine Stadien-orientierte Behandlung jedoch für die Verbesserung der klinischen Situation der Patienten essentiell ist, schlagen wir vor, hier den Empfehlungen der Fachgesellschaften zu folgen:

„Behandlungsziele der konservativen Therapie der PAVK im Stadium II (Claudicatio intermittens) sind nach den aktuellen S3 Leitlinien der DGA neben der Risikoreduktion aller vaskulärer Komplikationen insbesondere die symptomatische Besserung der schmerzfreien und maximalen Gehstrecke mit Erhalt der Mobilität und der damit verbundenen Verbesserung der Lebensqualität.“

Bewertung:

Aussage im Therapiehinweis:

„Eine Reduktion des Risikos für kardio- und cerebrovaskuläre Ereignisse ist im Stadium II vorrangiges Behandlungsziel. Weitere Ziele sind eine Hemmung der Progression der AVK, die

⁹ Deutsche Gesellschaft für Angiologie, Gesellschaft für Gefäßmedizin, Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK), Stand: 27. April 2009, www.dga-gefaessmedizin.de/uploads/media/S3-LL_PAVK_27_4_09_def.pdf

Vermeidung von Amputationen sowie die Verbesserung der Gehleistung und Verringerung schmerzhafter Symptome.“

Die Textpassage, auf die mit dieser Stellungnahme Bezug genommen wird, ist nicht Gegenstand des aktuellen Stellungnahmeverfahrens. Abgesehen davon ergibt sich aus dem Einwand jedoch auch kein Änderungsbedarf.

Die Therapiehinweise des G-BA haben auf Basis der vorliegenden Evidenz und der Beurteilungsberichte von Zulassungsbehörden Empfehlungen zum wirtschaftlichen Einsatz zu geben und konkretisieren damit das Wirtschaftlichkeitsgebot. Sie gehen über die Ermittlung des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnis hinaus und nehmen Wertungen hinsichtlich einer ausreichenden, zweckmäßigen und wirtschaftlichen Versorgung der Versicherten vor.

Der G-BA hat eine systematische Recherche durchgeführt und sich selbst einen Überblick über die vorhandene Evidenz verschafft, so dass er auf Sekundärliteratur und Leitlinien nicht zurückgreift.

Cilostazol-haltige Arzneimittel sind zugelassen zur Therapie der PAVK im Stadium II. Insofern bezieht sich die Aussage im Therapiehinweis Cilostazol auf die Therapieziele in diesem Stadium. Neben der Reduktion des Risikos für kardio- und cerebrovaskuläre Ereignisse sieht der G-BA in diesem Stadium die Verbesserung der Gehleistung, die Vermeidung einer Progression und von Amputationen sowie die Verringerung schmerzhafter Symptome als Therapieziel an.

Vorschlag:

Keine Änderung

4. Einwand: Gehtraining

Es ist unbestritten, dass ein strukturiertes Gehtraining die wichtigste, nichtmedikamentöse Therapie zur Verbesserung der Gehleistung ist, sofern keine Gegenanzeigen bestehen.

Allerdings ist kritisch festzuhalten, dass selbst unter Berücksichtigung aller zur Verfügung stehender Studienergebnisse zum Gehtraining die Qualität der Studien (Lane, 2008) gering ist und daher ein Vergleich mit RCT-Daten aus klinischen Prüfungen von Cilostazol nicht gerechtfertigt ist.

Eine aktuelle Publikation von Kröger et al.¹⁰ belegt darüber hinaus, dass in Deutschland kaum Trainingsgruppen existieren, um den Patienten diese therapeutische Option flächendeckend und in ausreichendem Maße anzubieten. Damit kommt der medikamentösen Therapie ein noch höherer Stellenwert in der Behandlung der PAVK im Stadium II zu (Fahrig, 1999¹¹).

Bewertung:

Aussage im Therapiehinweis:

„Therapie der Wahl zur Verbesserung der Gehleistung ist ein Gehtraining. Dabei sind strukturierte, beaufsichtigte Übungsprogramme am wirksamsten.“

Die Textpassage, auf die mit dieser Stellungnahme Bezug genommen wird, ist nicht Gegenstand des aktuellen Stellungnahmeverfahrens. Abgesehen davon ergibt sich aus dem Einwand jedoch auch kein Änderungsbedarf.

¹⁰ Kröger K, Fahrig C, Nüllen H. Gehtraining bei PAVK: Ausbau der Angebote notwendig. Deutsches Ärzteblatt 2013; 110: 606-7

¹¹ Fahrig C, Heidrich H, Voigt B et al. Was bedeuten Gehstreckenbestimmungen bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit auf dem Laufband und im Alltag? Medizinische Klinik 1999; 94: 303-5

Bei der Publikation Kröger 2013 handelt es sich um einen narrativen Bericht zu Gefäßsportgruppen in Deutschland. Er beinhaltet keine wissenschaftlichen Erkenntnisse, die das strukturierte Gehtraining auch außerhalb solcher Gruppen als Therapie der ersten Wahl in Frage stellen.

Gemäß aktueller Fachinformation sind Cilostazol-haltige Arzneimittel nur bei Patienten indiziert, bei denen (unter anderem) körperliches Training unter Anleitung nicht zu einer ausreichenden Verbesserung der Symptome der Claudicatio intermittens führten. Eine zulassungskonforme Anwendung von Cilostazol setzt somit die Durchführung eines Gehtrainings zwingend voraus.

Zur Qualität der Studien zum Gehtraining s. 12. Einwand.

Vorschlag:

Keine Änderung.

5. Einwand: Bedeutung von Ergebnissen auf dem Laufband

[...] In den Cilostazol-Studien wurde eine Zunahme der maximalen Gehstrecke von 42 Metern gegenüber Placebo erreicht. Die Gehstrecke wurde standardisiert, mit konstanten bzw. variablen Steigungsstufen, auf dem Laufband gemessen. Je nach Art des Laufbandes (feste Steigung von 12% oder variable Steigung mit 0% beginnend und einer Steigung von 3.5% im 3-Minuten-Takt) entspricht die Gehstrecke auf dem Laufband der 2-3fachen Gehstrecke auf der Ebene (Kröger, 2013¹⁰). Dies bedeutet, dass die tatsächliche Gehstreckenverbesserung unter einer Cilostazol-Behandlung im klinischen Alltag größer ist.

Bewertung:

Aussage im Therapiehinweis:

„Cilostazol führt gegenüber Placebo zu einer signifikanten Verbesserung der Geleistung. Der Unterschied zwischen Cilostazol und Placebo entspricht einer Zunahme der maximalen Gehstrecke um ca. 42 m (95 % KI: 21 – 64 m) auf dem Laufband; dies wird als moderater Behandlungseffekt beurteilt. Dabei ist das individuelle Ansprechen sehr variabel. Nur 11% der Patienten erfahren nach Abzug des Placeboeffektes eine Steigerung der Geleistung um mehr als 50 %.“

Die Textpassage, auf die mit dieser Stellungnahme Bezug genommen wird, ist nicht Gegenstand des aktuellen Stellungsnahmeverfahrens.

Der G-BA hat sich bereits im Vorgängerverfahren inhaltlich mit diesem Einwand befasst (siehe Zusammenfassende Dokumentation zum Beschluss vom 21. Juli 2011 über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage IV - Therapiehinweis zu Cilostazol, C.3. Auswertung der Stellungnahmen, 2. Einwand). Die der Textpassage zugrunde liegende wissenschaftliche Erkenntnislage hat sich gegenüber der zum Zeitpunkt der Beschlussfassung zur Ergänzung des Therapiehinweises Cilostazol in Anlage IV der Arzneimittel-Richtlinie (21. Juli 2011) nicht geändert.

Bei der Publikation Kröger 2013 handelt es sich um einen narrativen Bericht zu Gefäßsportgruppen in Deutschland. In dem Bericht finden sich keine Angaben zur Beurteilung der Gehstreckenverbesserung bzw. der Übertragbarkeit der auf dem Laufband gemessenen Gehstreckenverlängerung auf die Gehstreckenverlängerung auf der Ebene. Bedarf für eine Aktualisierung besteht somit auch unter Berücksichtigung dieser Literaturstelle nicht.

Vorschlag:

Keine Änderung.

6. Einwand: Vergleich Cilostazol - Naftidrofuryl: Reduktion kardio- und zerebrovaskuläres Risiko

Wie das pharmakologische Profil bereits vermuten lässt, zeigt Cilostazol auch außerhalb der Claudicatio intermittens klinische Wirksamkeit bei einem PAVK-Kollektiv, das durch ein hohes kardio- und zerebrovaskuläres Risiko gekennzeichnet ist. Für Naftidrofuryl ist dieses Potenzial nicht belegt. In einer Placebo-kontrollierten, prospektiven Studie (Gotoh, 2000¹²), (Stroke Prevention Study) an über 1.000 Patienten führte Cilostazol gegenüber Placebo zu einer signifikanten relativen Schlaganfall-Risikoreduktion von 41%.

Auch eine Metaanalyse von 12 randomisierten klinischen Studien mit 5.674 Patienten (darunter 3.782 Patienten mit PAVK) zur Analyse des Risikos von zerebrovaskulären, kardiovaskulären oder Blutungsereignissen konnte eine signifikante Risikoreduktion für Schlaganfälle unter Cilostazol belegen (Uchiyama, 2009¹³). Die Aussage des Therapiehinweises „Das deutlich erhöhte kardio- und zerebrovaskuläre Risiko dieser Patienten wird nicht reduziert“ ist daher nicht zutreffend.

In mehreren ostasiatischen Ländern ist Cilostazol inzwischen für die Sekundärprophylaxe des Schlaganfalls zugelassen.

Die Publikation eines Cochrane Reviews von 2007 mit dem Titel „Naftidrofuryl for acute stroke“ (Leonardi-Bee, 2007¹⁴) kommt dagegen durch die Analyse von sechs randomisierten Studien mit 1.274 Patienten zu dem Schluss, dass keine Evidenz vorliegt, die die Anwendung von Naftidrofuryl bei akutem Schlaganfall unterstützt.

Auch wenn für die entsprechende Indikation keine Zulassung in Europa besteht, konnte gezeigt werden, dass Cilostazol mit der Reduktion des kardio- und zerebrovaskulären Risikos eine weitere entscheidende Anforderung an ein Arzneimittel mit patientenrelevantem Zusatznutzen zur Behandlung der PAVK erfüllt.

Von einer Äquivalenz der Wirksamkeiten von Cilostazol und Naftidrofuryl kann somit nicht ausgegangen werden. Eine erforderliche Aktualisierung des Therapiehinweises entspricht damit auch der Bewertung des Inter-Society Consensus for the Management of PAD (TASC II) zu Cilostazol: „*This drug has the best overall evidence for treatment benefit in patients with claudication*“ (Norgren, 2007¹⁵).

Bewertung:

Aussage im Therapiehinweis:

„Therapie der Wahl zur Verbesserung der Gehleistung ist ein Gehtraining. Dabei sind strukturierte, beaufsichtigte Übungsprogramme am wirksamsten.

Vasoaktive medikamentöse Therapieansätze haben dagegen geringere Effekte. Nur für Naftidrofuryl und Cilostazol konnte eine moderate aber signifikante Wirksamkeit im Hinblick auf die Gehleistung gezeigt werden.

Für keines der zur Behandlung der Claudicatio intermittens zugelassenen Medikamente ist nachgewiesen, dass sie langfristig zu einer verringerten Rate an Amputationen oder vaskulären Interventionen führen. Das deutlich erhöhte kardio- und cerebrovaskuläre Risiko dieser Patienten wird nicht reduziert.“

¹² Gotoh F, Tohgi H, Hirai S et al. Cilostazol stroke prevention study: A placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. J Stroke Cerebrovasc Dis 2000; 9: 147-157

¹³ Uchiyama S, Demaerschalk BM, Goto S et al. Stroke prevention by cilostazol in patients with atherosclerosis: Meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. J Stroke Cerebrovasc Dis 2009; 18: 482-490

¹⁴ Leonardi-Bee J, Steiner T, Bath-Hextall et al. Naftidrofuryl for acute stroke. Cochrane Database Syst Rev 2007; 18: 2, CD005478

¹⁵ Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). Eur J Vasc Endovasc Surg 2007; 33 Suppl 1: 1-75

[...]

„Eine Überlegenheit von Cilostazol gegenüber Naftidrofuryl ist nicht belegt. Unter dem Aspekt der Wirtschaftlichkeit ist daher die kostengünstigere Therapie zu bevorzugen.“

Die Textpassage, auf die mit dieser Stellungnahme Bezug genommen wird, ist nicht Gegenstand des aktuellen Stellungsverfahren.

Der G-BA hat sich bereits im Vorgängerverfahren inhaltlich mit diesem Einwand befasst (siehe Zusammenfassende Dokumentation zum Beschluss vom 21. Juli 2011 über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage IV - Therapiehinweis zu Cilostazol, C.3. Auswertung der Stellungnahmen, 14.-17. Einwand). Die der Textpassage zugrunde liegende wissenschaftliche Erkenntnislage hat sich gegenüber der zum Zeitpunkt der Beschlussfassung zur Ergänzung des Therapiehinweises Cilostazol in Anlage IV der Arzneimittel-Richtlinie (21. Juli 2011) nicht geändert.

Vorschlag:

Keine Änderung.

Kosten

7. Einwand: Vergleich Cilostazol - Naftidrofuryl: Therapiedauer, Compliance

Hinsichtlich Wirtschaftlichkeits-Vergleichen ist die jeweilige Behandlungsdauer bis zum Erreichen einer Besserung der Symptomatik zu berücksichtigen: Bei der Beurteilung der Wirksamkeit in den klinischen Studien ist die jeweilige erforderliche Dauer der Anwendung des Präparates mit einzuberechnen, da diese auch einen Rückschluss auf die Wirtschaftlichkeit zulässt.

Von den neun für Cilostazol zugrunde liegenden Studien wurden drei Studien über 12 Wochen, eine Studie über 16 Wochen und sechs Studien über ein halbes Jahr durchgeführt.

Bei den Studien zu Naftidrofuryl wird die Behandlungsdauer von bis zu 12 Monaten angegeben. Eine signifikante Gehstreckenverbesserung wird für Cilostazol bereits bei einer Therapiedauer von 6 Monaten erzielt, wohingegen für Naftidrofuryl für messbare klinische Effekte eine Behandlung von bis zu 12 Monaten benötigt wurde.

Durch die kürzere Therapiedauer zur Erreichung eines klinischen Effektes wäre die Gabe von Cilostazol nicht nur unter Compliance-Aspekten vorteilhaft (2x Gabe versus 3x Gabe von Naftidrofuryl), sie ist auch die kostengünstigere Therapie.

Wertende Vergleiche, die eine Überlegenheit/Unterlegenheit der Therapiemöglichkeiten zulassen, sind aufgrund fehlender direkter Vergleichsstudien zwischen Cilostazol und Gehtraining wissenschaftlich nicht angezeigt.

Es wird weiter angeführt, dass eine signifikante Steigerung der Gehstrecke in kontrollierten Studien nur für Cilostazol und Naftidrofuryl nachgewiesen wurde. Allerdings fehlt, wie oben erläutert, jeder Hinweis auf die Dauer der Studien, die zur signifikanten Gehstreckenverlängerung benötigt wurde. Setzt man die Therapiedauer und die erzielten Gehstreckenzuwächse in Relation, ist erkennbar, dass Cilostazol bei einer kürzeren Therapiedauer unter dem Aspekt der Wirtschaftlichkeit die kostengünstigere Therapie ist.

Bewertung:

Da es sich bei der Behandlung von Patienten mit Cilostazol und Naftidrofuryl – ein Ansprechen der Patienten vorausgesetzt – jeweils um eine Dauertherapie handelt, sind zum Vergleich der

Kosten der Behandlungsalternativen die im Therapiehinweis dargestellten Jahrestherapiekosten zu berücksichtigen. Für die Kostendarstellung im Therapiehinweis wurden die unterschiedlichen Applikationsintervalle gemäß den Fachinformationen berücksichtigt.

Der G-BA hat sich einen Überblick über den aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse verschafft. Es ergibt sich hieraus kein Hinweis auf eine unterschiedliche Compliance der Patienten bezüglich der Einnahme von Cilostazol und Naftidrofuryl. Hinsichtlich der Auswahl der kostengünstigeren Therapie ist daher von einer Vergleichbarkeit der Therapieoptionen auszugehen (vgl. Bewertung zu Einwand 6.).

Vorschlag:

Keine Änderung.

8. Einwand: verfügbare Cilostazol-haltige Arzneimittel

[...] ergibt sich, dass die Preise aller verfügbaren Cilostazol-Präparate in die Berechnung der Kosten einer Cilostazol-Therapie eingehen müssen und somit die Tabelle in dieser Hinsicht aktualisiert werden sollte.

Bewertung:

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens (8. Juli 2014) war neben Pletal® und Cilostazol HEXAL® kein weiteres Cilostazol-haltiges Arzneimittel in der Lauer-Taxe geführt. Mittlerweile sind, wie vom Stellungnehmer ausgeführt, mehrere Generika verfügbar.

Vorschlag:

Mit Beschlussfassung wird die Darstellung der Kosten an die verfügbaren Arzneimittel angepasst.

Wirksamkeit

9. Einwand: Wirkmechanismen

Cilostazol weist eine Reihe pharmakologischer Wirkmechanismen auf, die sich in ihrer Kombination positiv auf atherosklerotische Erkrankungen auswirken. Daher ist die Eingruppierung als „Vasodilatator“ unzutreffend.

Cilostazol ist ein selektiver Phosphodiesterase-III-Inhibitor und erlangt seine Wirkung durch Erhöhung der intrazellulären c-AMP Konzentration. Dabei entfaltet Cilostazol seine Wirkung an drei Zelltypen, die entscheidend an der Entstehung der atherosklerotischen Läsion beteiligt sind: Endothelzellen, glatte Muskelzellen und Thrombozyten. Zusätzliche Effekte werden an Fettzellen beschrieben.

Cilostazol wirkt endothelial gerichtet antithrombotisch, verbessert die endotheliale Zellfunktion, reduziert die Anzahl der aktivierten und teilaktivierten Thrombozyten und unterbricht die Interaktion dieser Thrombozyten mit aktivierten Endothelzellen. Außerdem wirkt Cilostazol vasodilatierend, hat einen günstigen Einfluss auf den Fettstoffwechsel (z.B. Triglyceridabfall, HDL-Anstieg), und zeigt eine Inhibition von Cytokinproduktion (z.B. TNF- α) (Kambayashi, 2003¹⁶).

¹⁶ Kambayashi J, Liu Y, Sun B, Shakur Y et al. Cilostazol as a unique antithrombotic agent. Curr Pharm Des 2003; 9: 2289-302

Bewertung:

Aussage im Therapiehinweis:

„Cilostazol und mehrere seiner Metaboliten hemmen die Phosphodiesterase-III. Dies führt zur Erhöhung des intrazellulären cAMP-Spiegels in verschiedenen Geweben einschließlich Thrombozyten und Blutgefäßen. Eine reversible Hemmung der Thrombozytenaggregation und vasodilatatorische Effekte wurden nachgewiesen. Die Thrombozytenaggregationshemmung hält bis zu 12 Stunden an und normalisiert sich nach Absetzen innerhalb von 48 - 96 Stunden ohne Rebound.“

Die Textpassage, auf die mit dieser Stellungnahme Bezug genommen wird, ist nicht Gegenstand des aktuellen Stellungsnahmeverfahrens.

Der G-BA hat sich bereits im Vorgängerverfahren inhaltlich mit diesem Einwand befasst (siehe Zusammenfassende Dokumentation zum Beschluss vom 21. Juli 2011 über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage IV - Therapiehinweis zu Cilostazol, C.3. Auswertung der Stellungnahmen, 13. Einwand). Die der Textpassage zugrunde liegende wissenschaftliche Erkenntnislage hat sich gegenüber der zum Zeitpunkt der Beschlussfassung zur Ergänzung des Therapiehinweises Cilostazol in Anlage IV der Arzneimittel-Richtlinie (21. Juli 2011) nicht geändert.

Vorschlag:

Keine Änderung.

10. Einwand: Behandlungseffekt von Cilostazol auf die Gehstrecke, Responderanalysen

Der im Therapiehinweis dargestellte Behandlungseffekt wurde im Entwurf des Therapiehinweises offenbar als durchschnittliche Verlängerung der maximalen Gehstrecke um 15% nach Abzug des Placeboeffektes interpretiert. Dies ist jedoch mathematisch nicht korrekt. Vielmehr beträgt die prozentuale Zunahme der maximalen Gehstrecke unter Cilostazol-Behandlung 100% relativ zur Placebozunahme (Fachinformation Pletal® 2013). Die Protokolle sämtlicher Phase III/IV Cilostazol-Studien sahen vor, anstelle der absoluten, in Metern gemessenen Gehstrecken die logarithmierten Gehstrecken zur statistischen Analyse zu verwenden. Diese Auswertung wurde vor Studienbeginn gewählt, um die Variabilität und den Einfluss von Ausreißern zu verringern, annähernd Normalverteilung zu erreichen und somit insgesamt die Präzision der statistischen Analysen zu erhöhen. Der Behandlungseffekt von Cilostazol wurde dargestellt als Veränderung der Gehstrecke (anti log der Differenzen der Quotienten der gemittelten Gehstreckenzunahmen) im Vergleich zu einer Placebobehandlung.

Durch die Logarithmierung lassen sich stark wachsende Gehstrecken übersichtlich darstellen. Vor diesem Hintergrund wird klar, dass die Verwendung von prozentualem Zuwachsen durch den Vergleich zweier transformierter Logarithmuswerte den Mittelwert der tatsächlichen Gehstreckenzuwächse deutlich unterschätzt; eine einfache „Retransformation“ auf die Gehstreckenverlängerung in Meter ist somit nicht statthaft. Der so ermittelte Behandlungseffekt ist eine rein mathematische, dimensionslose und damit nicht anschauliche Größe, die nicht als Zunahme oder prozentuale Zunahme von Gehstrecken gedeutet werden kann.

Dies zeigt die folgende Berechnung nach Pande, 2010¹⁷:

Eine auf gewichteten mittleren Unterschieden basierende Meta-Analyse über die neun Studien zeigt eine signifikante absolute Baseline-Zunahme der maximalen Gehstrecke (ACD) von

¹⁷ Pande RL, Hiatt R, Zhang P et al. A pooled analysis of the durability and predictors of treatment response of cilostazol in patients with intermittent claudication. Vasc Med 2010; 15: 181-188

50,7% für Cilostazol 100 mg b.i.d. im Vergleich zu einer 24,3% Zunahme unter Placebo. Dies entspricht einer relativen Verbesserung von 100% gegenüber Placebo.

Eine detaillierte Erläuterung hierzu findet sich in der aktuellen Fachinformation von Pletal® (5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften): „Eine auf gewichteten mittleren Unterschieden basierende Meta-Analyse der 9 Studien zeigte für Cilostazol 100mg zweimal täglich eine signifikante, gegenüber dem Ausgangswert zu verzeichnende absolute Zunahme der maximalen Gehstrecke (ACD) von 42m, bezogen auf die Zunahme unter Placebo. Dies entspricht einer relativen Verbesserung von 100% gegenüber Placebo“ (Fachinformation Pletal® 2013).

In diesem Zusammenhang sind Hinweise auf individuelles Ansprechen für den behandelnden Arzt nicht hilfreich. Angeblich nur geringe oder nicht vorhandene Steigerungen der Gehleistung bei einer Mehrheit der Patienten, die vermutlich aus Responder-Analysen stammen, die die Behandlungseffekte nicht korrekt beschreiben, sollten daher entfallen.

Bewertung:

Aussage im Therapiehinweis:

„Aus einer IPD-Metaanalyse der Differenzen der logarithmierten Gehstrecken ergab sich ein Behandlungseffekt nach Abzug des Placeboeffektes von 15 % (95 % KI: 11 % – 19 %) hinsichtlich der maximalen Gehstrecke und von 16 % (95 % KI: 11 % – 21 %) hinsichtlich der schmerzfreien Gehstrecke.“

Die Textpassage, auf die mit dieser Stellungnahme Bezug genommen wird, ist nicht Gegenstand des aktuellen Stellungsnahmeverfahrens.

Der G-BA hat sich bereits im Vorgängerverfahren inhaltlich mit diesem Einwand befasst (siehe Zusammenfassende Dokumentation zum Beschluss vom 21. Juli 2011 über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage IV - Therapiehinweis zu Cilostazol, C.3. Auswertung der Stellungnahmen, 2. und 4. Einwand). Die der Textpassage zugrunde liegende wissenschaftliche Erkenntnislage hat sich gegenüber der zum Zeitpunkt der Beschlussfassung zur Ergänzung des Therapiehinweises Cilostazol in Anlage IV der Arzneimittel-Richtlinie (21. Juli 2011) nicht geändert.

Vorschlag:

Keine Änderung.

11. Einwand: tabellarische Übersicht

Unter Berücksichtigung des oben geschilderten Sachverhalts [s. 10. Einwand] schlagen wir außerdem vor, in der tabellarischen Übersicht an Stelle der inkorrekten „prozentualen Zunahmen CLZ/PL“ die korrekte Größe, nämlich den „Behandlungseffekt von Cilostazol relativ zu Placebo, basierend auf den log-transformierten Gehstrecken“, aufzunehmen.

Wie oben beschrieben, schlagen wir ebenfalls eine Überarbeitung der tabellarischen Übersicht vor. Diese Präsentation der Daten entspricht den Informationen im Beurteilungsbericht der MHRA, 2006.

Bewertung:

Aussage im Therapiehinweis (unter Berücksichtigung der Aktualisierung):

„Zunahme der maximalen Gehstrecke unter Cilostazol 2 x 100 mg in Studien

Code	Autor / Akronym	Dauer [Wo]	n*	Zunahme [m] CLZ – PL			P
				Mittel**	95 % KI	Median***	
21-98-213	PACE****	24	520	1	-22 bis 24	-	0,910
21-96-202	Dawson	24	466	43	15 bis 70	24	0,003
21-92-202	Beebe	24	345	102	36 bis 168	26	0,002
21-94-201	Strandness	24	262	58	26 bis 90	18	0,000
21-94-301	****	24	247	34	-1 bis 68	8	0,056
21-94-203	Money	16	239	65	34 bis 96	62	0,000
21-95-201	****	12	142	-2	-23 bis 26	-7	0,896
21-93-201	Elam	12	189	44	6 bis 82	31	0,024
21-90-201	Dawson	12	81	106	30 bis 183	27	0,007
				42	21 bis 64		<0,0001

CLZ: Cilostazol, PL: Placebo

* randomisierte Patienten, nur Placebo und Cilostazol 2x100 mg

** Angaben nach Pande 2010

*** nach Beurteilungsbericht der FDA

**** Studien nicht publiziert“

In der derzeit gültigen Version des Therapiehinweises werden die „prozentualen Zunahmen CLZ/PL“ nicht in der tabellarischen Übersicht der Studienergebnisse dargestellt. Auch im Zuge des aktuellen Verfahrens zur Aktualisierung ist keine Ergänzung vorgesehen. Dem Einwand des Stellungnehmers, dass diese „inkorrekt“ seien, kann insofern nicht gefolgt werden.

Im Text oberhalb der Tabelle wird der „Behandlungseffekt von Cilostazol relativ zu Placebo, basierend auf den log-transformierten Gehstrecken“ der IPD-Metaanalyse dargestellt.

Im Zuge der Beratungen zu dem Einwand hat sich der G-BA mit den Anmerkungen unterhalb der tabellarischen Übersicht der Studienergebnisse befasst. Zur Klarstellung, welche Quellen der Übersicht zugrunde liegen, wird die erste Anmerkung (*) um einen Verweis auf den *Assessment Report* des CHMP der EMA und die zweite Anmerkung (**) um einen Verweis auf den Beurteilungsbericht der FDA ergänzt.

Vorschlag:

Die Anmerkungen unterhalb der tabellarischen Übersicht der Studienergebnisse werden wie folgt neu gefasst:

„* randomisierte Patienten, nur Placebo und Cilostazol 2x100 mg, Assessment Report der EMA

** Angaben nach Pande 2010 bzw. Beurteilungsbericht der FDA

*** nach Beurteilungsbericht der FDA

**** Studien nicht publiziert“.

12. Einwand: Vergleich mit Trainingseffekten

Die im bestehenden Therapiehinweis zitierte Metaanalyse zum Gehtraining bzw. überwachten Trainingsprogramm erfüllt nicht die Anforderung identischer Studienbedingungen (z.B. Ausgangsgehstrecke, Laufband, Steigerung, Geschwindigkeit, Dauer etc.).

Außerdem ist zu beachten, dass die Gehstreckenzunahme von 113 m aus lediglich 6 der insgesamt 22 nicht verblindeten Studien der o.g. Metaanalyse errechnet wurde, eine davon mit nur 7 Patienten in der Trainingsgruppe:

Publikation	Laufbandparameter	n (Gehtraining)	n (Placebo)
Gardner 2002	2mph, 0%, 2% Anstieg der Steigung alle 2 min	28	24
Gelin 2001	Geschwindigkeit nicht angegeben, Steigung 0 – 12%	73	76
Hobbs 2007	3 km/h, 10% Steigung	16	18
Hobbs 2006	3 km/h, 10% Steigung	7	7
Jansen 1991	3,5 km/h, 10% Steigung	24	24
Zwierska 2005	Sog. „shuttle walk test“; 0% Steigung	62	32

Aus den obigen Daten geht hervor, dass wegen unterschiedlicher Studienbedingungen (prozentuale Steigerung, Geschwindigkeit etc.) die Zunahmen der maximalen Gehstrecke nicht vergleichbar sind. Damit ist der Vergleich der Gehstreckenverlängerungen von 113 m Gehstreckenverlängerung aus nicht verblindeten Trainingsstudien und 42 m durch Cilostazol aus kontrollierten Doppelblindstudien irreführend und steht nicht im Einklang mit den Regeln der evidenzbasierten Medizin.

Zudem ist zu betonen, dass die o.g. Metaanalyse, mit der die Gehstreckenverlängerung von 113 m belegt wird, aus weiteren methodischen Gründen anfechtbar ist. Die Studie mit der weitaus größten Patientenzahl und einem gegenüber Placebo negativen Ausgang (Gelin 2001, n= 149) wird nur mit 21.9% gewichtet. Die Studie mit dem größten Trainingseffekt gegenüber Placebo, aber mit nur 49 Studienteilnehmern (Jansen 1991) ist demgegenüber mit 66.5% gewichtet. Für die nicht nachvollziehbaren Kriterien zur Gewichtung der Studien finden sich in der Publikation keine Erläuterungen.

Die Angabe der maximalen Gehstrecke unter Cilostazol um ca. 42 m (95% KI: 21 bis 64 m) auf dem Laufband (Unterschied zwischen Cilostazol und Placebo) ist auch deshalb irreführend, da die Ergebnisse aus Studien mit 12 Wochen, 16 Wochen und 24 Wochen Studiendauer zusammenfasst werden und somit nicht hinsichtlich der jeweiligen Studiendauer unterschieden wird. In Anbetracht der oben erwähnten kontinuierlichen Zunahme der Gehstrecke während einer 6-monatigen Cilostazol-Behandlung trägt eine solche Analyse der Gehstreckenverlängerung der unterschiedlichen Studiendauer nicht ausreichend Rechnung und stellt daher, unserer Meinung nach, die Behandlungsergebnisse nicht adäquat dar.

Bewertung:

Aussage im Therapiehinweis:

„Therapie der Wahl zur Verbesserung der Gehleistung ist ein Gehtraining. Dabei sind strukturierte, beaufsichtigte Übungsprogramme am wirksamsten.“ (Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise)

„Direkt vergleichende Studien zu einem Gehtraining fehlen. Eine Metaanalyse von sechs Studien mit insgesamt 391 Patienten zeigt ausgeprägtere Effekte als eine medikamentöse Therapie mit Cilostazol. Gegenüber Patienten, die kein Gehtraining durchführten, kam es zu einer signifikanten Verlängerung der maximalen Gehstrecke um 116 m bei allerdings breitem Konfidenzintervall (95 % CI: 27 bis 205 m). Besonders ausgeprägt sind die Effekte eines strukturierten supervidierten Gehtrainings, welches im Vergleich zu einem nicht beaufsichtigten Gehtraining die maximale Gehstrecke um 58 % verlängerte.“ (Wirksamkeit)

Die Textpassage, auf die mit dieser Stellungnahme Bezug genommen wird, ist nicht Gegenstand des aktuellen Stellungsverfahren.

Der G-BA hat sich bereits im Vorgängerverfahren inhaltlich mit diesem Einwand befasst (siehe Zusammenfassende Dokumentation zum Beschluss vom 21. Juli 2011 über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage IV - Therapiehinweis zu Cilostazol, C.3. Auswertung der Stellungnahmen, 3. Einwand). Die der Textpassage zugrunde liegende wissenschaftliche Erkenntnislage hat sich gegenüber der zum Zeitpunkt der Beschlussfassung zur Ergänzung des Therapiehinweises Cilostazol in Anlage IV der Arzneimittel-Richtlinie (21. Juli 2011) nicht geändert.

Vorschlag:

Keine Änderung.

13. Einwand: Cochrane Review Bedenis 2014

Im Rahmen der mündlichen Anhörung macht die Stellungnehmerin auf einen vor kurzem erschienen Cochrane Review zur Behandlung der PAVK mit Cilostazol aufmerksam (Bedenis 2014) und verweist auf die in der Publikation enthaltenen Daten zu Wirksamkeit. Im Nachgang zur mündlichen Anhörung hat die Stellungnehmerin dem G-BA die Publikation übermittelt.

Bewertung:

In den Review Bedenis 2014¹⁸ wurden neben der im Therapiehinweis dargestellten Studien (Otsuka 21-98-213 (PACE), Dawson 2000, Beebe 1999, Strandness 2002, Otsuka 21-94-301, Money 1998, Otsuka 21-95-201, Elam 1998, Dawson 1998) sechs weitere Studien aufgenommen (Brass 2012, du Albuquerque 2008, O'Donnell 2009, Otsuka 21-86-101, Otsuka 21-86-103 und Otsuka 21-87-101). Diese Studien sind dem G-BA bekannt. Im Rahmen der Erstellung und Aktualisierung des Therapiehinweises wurden diese Studien jedoch nicht berücksichtigt, da sie nicht den prädefinierten Einschlusskriterien der Literaturrecherche entsprechen oder aufgrund ihrer Methodik nicht zum Nachweis der Wirksamkeit von Cilostazol geeignet sind.

Das Ergebnis der von den Autoren des Reviews durchgeführten Metaanalysen weicht nicht wesentlich von dem im Therapiehinweis dargestellten Effekt von Cilostazol auf die maximale Gehstrecke ab. Die Metaanalyse der Studien in denen Cilostazol gemäß Zulassung dosiert wurde (zweimal tägliche Gabe von 100 mg) und mit Placebo verglichen wurde, ergab, dass die maximale Gehstrecke bei Studienende im Mittel um 43,11 m länger war als unter Placebo. Im Therapiehinweis wird eine Verlängerung der maximalen Gehstrecke von 42 m berichtet, was den Angaben der Fachinformation zu Pletal® entspricht.¹⁹

Vorschlag:

Keine Änderung.

¹⁸ Bedenis R, Stewart M, Cleanthis M et al. Cilostazol for intermittent claudication. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014; Issue 10

¹⁹ Fachinformation Pletal®. Stand November 2013

14. Einwand: Endpunkt Lebensqualität

In der mündlichen Anhörung führt die Stellungnehmerin aus, dass Cilostazol nicht zuletzt durch die erreichte Gehstreckenverlängerung zu einer in klinischen Studien nachgewiesenen signifikanten Verbesserung der Lebensqualität führe. Die Verbesserung der Lebensqualität solle aus ihrer Sicht als patientenrelevanter Endpunkt nach § 35 Absatz 1b Satz 5 SGB V Berücksichtigung finden.

Bewertung:

Der G-BA hat sich bereits im Vorgängerverfahren inhaltlich mit diesem Einwand befasst (siehe Zusammenfassende Dokumentation zum Beschluss vom 21. Juli 2011 über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage IV - Therapiehinweis zu Cilostazol, C.3. Auswertung der Stellungnahmen, 8. Einwand). Die der Befassung mit dem Einwand zugrunde liegende wissenschaftliche Erkenntnislage hat sich gegenüber der zum Zeitpunkt der Beschlussfassung zur Ergänzung des Therapiehinweises Cilostazol in Anlage IV der Arzneimittel-Richtlinie (21. Juli 2011) nicht geändert.

Vorschlag:

Keine Änderung.

Im Nachgang zur mündlichen Anhörung wurden dem G-BA durch die UCB Pharma GmbH weitere Studien zur Kenntnis gebracht. Aus diesen Studien, die derzeit nur als Abstract veröffentlicht sind, ergeben sich keine Änderungen.

4. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Therapiehinweis Cilostazol

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. November 2014
von 11.19 Uhr bis 11.30 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **UCB Pharma GmbH**:

Frau Peters

Herr Dr. Randerath

Beginn der Anhörung: 11.19 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich begrüße ganz herzlich diejenigen, die neu in den Raum gekommen sind. Ich begrüße zu der Anhörung, TOP 4.2 der 113. Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel, zu dem Punkt Therapiehinweis Cilostazol die Vertreter von UCB Pharma, Frau Christina Peters und Herrn Dr. Olaf Randerath. Herzlich willkommen! Ich glaube, Sie sind zum ersten Mal hier. Ich erlaube mir den einen oder anderen Hinweis.

Es wird ein Wortprotokoll geführt. Meine Bitte wäre, wenn Sie sich äußern, Ihren Namen zu nennen, damit die Äußerung Ihnen zugeordnet werden kann und es im Protokoll richtig vermerkt wird.

Im schriftlichen Verfahren hat es zwei Stellungnahmen gegeben, einmal von Ihnen, dann von der Bundesärztekammer. Von dort sind keine Ergänzungs- oder Änderungshinweise gekommen. Sie haben sich dezidiert und relativ umfangreich geäußert und in einzelnen konkreten Dingen auch generaliter. Ich nenne von mir aus ein paar Themen: andere Präparate, die es mittlerweile in diesem Bereich gibt, Fragen der wirtschaftlichen Verordnungsweise, Behandlungsziele, Gehtraining, Bedeutung von Ereignissen auf dem Laufband, Vergleich mit anderen Produkten. Sie können davon ausgehen – Sie sehen es am Umfang der Unterlagen vor mir – , dass die schriftlichen Stellungnahmen relativ intensiv ausgewertet wurden. Sie stehen zur Verfügung, man hat sie reflektiert. Daraus leite ich meine Bitte ab, dass Sie nicht Ihre Stellungnahme tutti completti von A bis Z vorlesen. Sie können davon ausgehen, es gibt sie in den Unterlagen. Meine Bitte wäre, dass Sie, wenn Sie Stellung nehmen, sich auf wesentliche Teile beschränken. Ich will Ihnen aber nicht das Wort beschneiden. Es steht Ihnen frei, sich zu äußern. Meine Bitte wäre, dass Sie Kernpunkte herausgreifen, sodass man in die Diskussion kommt.

Üblicherweise ist es so, dass Sie ein Einleitungsstatement abgeben können. Wollen Sie das? Wer von Ihnen macht es? – Ich gebe Ihnen nun das Wort. Wer von Ihnen fängt an?

Herr Dr. Randerath (UCB): In Deutschland leiden nach Angaben der Deutschen Gesellschaft für Angiologie rund 4,5 Millionen Menschen an einer pAVK im Stadium der Claudicatio, besser bekannt als Schaufensterkrankheit. Ein Großteil dieser Patienten – das ist unbestritten – könnte von einem strukturierten Gehtraining profitieren. Doch zum einen gibt es – anders als zum Beispiel beim Koronarsport – kaum geeignete Trainingsgruppen, und die wenigen qualifizierten Trainingsangebote sind derzeit bei weitem nicht flächendeckend. Zum anderen benötigen die meisten Patienten eine medikamentöse Unterstützung, um überhaupt ein adäquates Gehtraining einigermaßen schmerzfrei durchführen zu können. Damit kommt der medikamentösen Therapie ein noch höherer Stellenwert in der Behandlung der pAVK im Stadium II nach Fontaine zu.

Durch die Gabe von Cilostazol können die Patienten hier unterstützt werden; denn Cilostazol weist mit einer nachgewiesenen Verlängerung der Gehstrecke von 100 Prozent im Vergleich zu Placebo einen signifikanten und klinisch bedeutsamen Therapieeffekt auf. Nicht zuletzt dadurch führt Cilostazol zu einer in klinischen Studien nachgewiesenen signifikanten Verbesserung der Lebensqualität, die aus unserer Sicht als patientenrelevanter Endpunkt nach § 35 Absatz 1b Satz 5 SGB V Berücksichtigung finden sollte.

Zur Wirksamkeit ist ganz aktuell ein Cochrane Review publiziert worden, in dem Daten aus 15 doppelblinden randomisierten kontrollierten Studien aufbereitet wurden. Er ist sozusagen gestern hereingekommen. Er hat mich druckfrisch erreicht. Der liegt Ihnen noch nicht vor. Ich kann Ihnen den gerne vorlegen. Ich habe ihn dabei.

Darüber hinaus zeigt das pharmakologische Profil von Cilostazol nicht nur in der Behandlung der Claudicatio intermittens Wirkung, sondern weist zusätzliche klinisch prognostisch relevante Vorteile bei einem Patientenkollektiv mit einem sehr hohen kardio- und zerebrovaskulären Risiko auf. So reduzierte Cilostazol das Schlaganfallrisiko, ohne zu einem erhöhten Blutungsrisiko zu führen. Im Gegensatz dazu kann für Naftidrofuryl, dem im Entwurf des Therapiehinweises der Vorzug gegeben wird, dieses Potenzial nicht belegt werden. Im Vergleich zu Naftidrofuryl konnte in klinischen Studien zudem ein Behandlungserfolg der Claudicatio in einem wesentlich kürzeren Zeitraum belegt werden, eine Tatsache, die sich aus unserer Sicht auch unter dem Aspekt der Wirtschaftlichkeit positiv auswirkt.

Wir haben die im Eingangsstatement kurz genannten Vorteile in unserer Stellungnahme mit den entsprechenden wissenschaftlichen Daten belegt. Wie gesagt, der Cochrane Review liegt noch bei mir. Ich kann ihn Ihnen gerne geben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Randerath, ich greife das spontan auf. Meine Bitte wäre, das ganz offiziell dem Haus zur Verfügung zu stellen, damit es offiziell im Verfahren ist.

Herr Dr. Randerath (UCB): Okay, machen wir. – Wir bitten einfach nur, dass die Daten, die wir eingereicht haben, bei der Überarbeitung des Therapiehinweises berücksichtigt werden. – Vielen Dank.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das war die Einleitung. – Ich schaue in die Runde. Gibt es dazu Nachfragen, Bemerkungen? – Herr LangHeinrich.

Herr Dr. LangHeinrich: Nur eine reine Sachfrage: Die 100-prozentige Verbesserung der Gehleistung gegenüber Placebo, was ist das in Metern?

Herr Dr. Randerath (UCB): Das hängt vom Patienten ab. Die tatsächliche Gehstreckenverlängerung ist von Patient zu Patient unterschiedlich. Wenn man in den Therapiehinweis hineinschaut, wie er im Moment aussieht, sieht man ein sehr komplexes mathematisches Modell hinterlegt, das antilogarithmisch hochgerechnet wird. Das heißt, wir nehmen den einzelnen Patienten und berechnen dann die Gehstreckenverlängerung. Es gibt zwei Punkte, die dabei zu berücksichtigen sind. Je nach Ausgangslage des Patienten kann eine Verdoppelung bedeuten, dass wir hier von 200 m sprechen. Wir haben Studien, in denen von 300 m gesprochen wird. Ein Punkt ist der, dass in den klinischen Studien standardisiert auf dem Laufband bei 3 Prozent Steigung 12 km/h Geschwindigkeit gegangen wird. Im wahren Leben sind diese Werte um den Faktor 2 bis 3 auf der Ebene hochzurechnen, sodass die tatsächliche Gehstreckenverlängerung für den Patienten bedeutet: Er kann im optimalen Fall fast doppelt so lange gehen wie vorher. Das können 50 m sein, das können 400 m sein. In den Studien wird immer der Median genommen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Teupen, Sie haben sich gemeldet.

Frau Teupen: Sie hatten den Cochrane Review erwähnt. Sie sprachen auch von der Lebensqualität, die sich verbessert habe. Wurde in den RCTs, die dort dargestellt sind, die Lebensqualität validiert gemessen? Wurde dort als Verum auch Gehtraining bzw. Bewegungstraining nach Verordnung der Heilmittel-Richtlinie gemessen? Können Sie kurz etwas dazu sagen?

Herr Dr. Randerath (UCB): Im Cochrane Review wurde die Lebensqualität überwiegend über den SF-36 erfasst. Nicht in allen Studien wurde das Gehtraining gemessen. Es wurde in einigen Studien berücksichtigt, aber nicht in allen Studien. Ein Punkt, der hier sicherlich auch mit zum Tragen kommt, ist: Es ist in den einzelnen Studien sehr schwer, ein strukturiertes Gehtraining zu erfassen, das vergleichbar ist. Es wird ganz unterschiedlich gemacht. In den Staaten wird Gehtraining anders gemessen als hier. Deswegen ist das nicht in allen Studien berücksichtigt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Gibt es weitere Fragen? – Wollen Sie noch auf einzelne Aspekte weiter eingehen? Sehen Sie dazu einen Bedarf? – Ich wiederhole meinen Hinweis, alle Themen sind reflektiert worden, das wird bearbeitet. Darauf wird es Antworten geben, nicht heute, sondern in der weiteren Beratung. – Frau Grell, Sie hatten sich gemeldet.

Frau Dr. Grell: Es ergibt sich aus dem FDA-Review, dass Studien nicht publiziert sind. Wie viele weitere Studien sind denn nicht publiziert, die nach diesem Review erstellt wurden?

Herr Dr. Randerath (UCB): Ich muss Ihnen ganz ehrlich sagen: Diese Information müsste ich Ihnen nachliefern. Wir müssten das bei unserem Lizenzgeber hinterfragen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke für die Antwort. Wie schnell ginge das? Meine Bitte wäre, das so zügig wie eben möglich zu machen. Können Sie irgendetwas signalisieren, oder wie sieht es aus? Es bleibt bei meiner Bitte, es as soon as possible zu machen.

Herr Dr. Randerath (UCB): Wir werden versuchen, das mit unserem Lizenzpartner abzustimmen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Prima, danke für die Zusage. – Gibt es weitere Anmerkungen, Bemerkungen, Fragen dazu? – Das ist nicht der Fall. Herr Randerath, ich gebe Ihnen das Wort, Sie können abschließend etwas sagen. Auf der anderen Seite ist im Prinzip alles gesagt. Ich stelle anheim. Wenn Sie sagen, Sie wollten trotzdem das Wort ergreifen, dann haben Sie das gute Recht dazu. – Ich merke aber, dass Sie Ihre Sachen schon einpacken. – Ich bedanke mich für Ihre schriftliche Stellungnahme und das Herausgreifen von einzelnen Punkten. Ich kann Ihnen nur zusagen: Das Ganze wird man reflektieren, es wird in die Beratungen eingeführt. Dann wird systematisch abgearbeitet. Dann wird man sehen, wie weit man kommt.

Zu Ihrem Angebot, den Cochrane Review nachzureichen, wäre meine Bitte, das ganz offiziell zu machen, damit es offiziell in das Verfahren eingeht. – Okay.

Dann bedanke ich mich für Ihre Teilnahme an der mündlichen Anhörung und wünsche Ihnen alles Gute und insbesondere einen guten Heimweg. Schönen Dank.

Schluss der Anhörung: 11.30 Uhr