

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 Plental®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 Plental®. 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 Beschlusssentwurf 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)	Ublerstraße 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 Verordnungskreis 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.