

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