

Tragende Gründe
zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL)
in Anlage IV:

Therapiehinweis zu
Cilostazol

Vom 21. Juli 2011

Inhaltsverzeichnis

1.	Rechtsgrundlagen	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1.	Würdigung der Stellungnahmen	2
3.	Verfahrensablauf	5

1. Rechtsgrundlagen

Nach § 92 Abs. 2 SGB V soll der Gemeinsame Bundesausschuss 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. Nach § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V können in den Richtlinien nach Absatz 1 Satz 2 Nr. 6 auch Therapiehinweise zu Arzneimitteln außerhalb von Zusammenstellungen gegeben werden; § 92 Absatz 2 die Sätze 3 und 4 sowie Absatz 1 Satz 1 dritter Halbsatz SGB V gelten entsprechend.

2. Eckpunkte der Entscheidung

In den Sitzungen des Unterausschusses „Arzneimittel“ am 10. November und 8. Dezember 2009 wurde ein von den Mitgliedern des Unterausschusses erstellter Entwurf des Therapiehinweises zu Cilostazol beraten und die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens konsentiert.

Der UA „Arzneimittel“ empfiehlt dem G-BA die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IV:

Die Anlage IV nach § 17, Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie wird um den Therapiehinweis zu Cilostazol gemäß Anlage ergänzt.

Nach Auswertung der Stellungnahmen wurde der Entwurf des Therapiehinweises zu Cilostazol im Unterausschuss „Arzneimittel“ am 16. Juni 2011 abschließend beraten. Der Unterausschuss „Arzneimittel“ spricht sich gegenüber dem G-BA für eine Ergänzung der Anlage IV nach § 17 der Arzneimittel-Richtlinie um den Therapiehinweis zu Cilostazol aus.

2.1. Würdigung der Stellungnahmen

Nach Auswertung der Stellungnahmen ergaben sich folgende Änderungen zum Stellungnahmeentwurf des Therapiehinweises zu Cilostazol:

Ehemalige Formulierung	Neue Formulierung
Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise	
Therapie der Wahl zur Verbesserung der Gehleistung ist ein Gehtraining, welches im Mittel zu einer Verlängerung der maximalen Gehstrecke um 113 m führt.	Therapie der Wahl zur Verbesserung der Gehleistung ist ein Gehtraining.
Cilostazol führt gegenüber Placebo durchschnittlich zu einer moderaten Verlängerung der maximalen Gehstrecke um 15 % (95 % KI: 11 % – 19 %), entsprechend ca. 42 m.	Cilostazol führt gegenüber Placebo zu einer signifikanten Verbesserung der Gehleistung. 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.
Die überwiegende Mehrheit der Patienten erfährt nach Abzug des Placeboeffektes nur eine geringe oder keine Steigerung der Gehleistung.	Nur 11 % der Patienten erfahren nach Abzug des Placeboeffektes eine Steigerung der Gehleistung um mehr als 50 %.
<ul style="list-style-type: none"> • Eine Nikotinkarenz wird eingehalten. 	<ul style="list-style-type: none"> • Eine Nikotinkarenz wird beachtet.
.Wirksamkeit	
Der aussagefähigere Medianwert wurde nicht berichtet. Der Behandlungseffekt nach Abzug des Placeboeffektes entsprach einer Zunahme der maximalen Gehstrecke um 15 % (95 % KI: 11 % – 19 %) und der schmerzfreien Gehstrecke um 16 % (95 % KI: 11 % – 21 %).	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. Ein Medianwert zur maximalen Gehstreckenverlängerung wird nicht berichtet.

Unter der zugelassenen Standarddosis von 2 x 100 mg Cilostazol betragen die durchschnittlichen Steigerungen der maximalen Gehstrecken gegenüber Placebo bei Studienende minus 2 m bis plus 106 m.

Unter der zugelassenen Standarddosis von 2 x 100 mg Cilostazol betragen die durchschnittlichen Steigerungen der maximalen Gehstrecken gegenüber Placebo bei Studienende 2 m bis 106 m.

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

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

Siehe Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens

Streichen der Spalte „Zunahme [%] CLZ/PL“

Einfügen der Spalte „Zunahme [m] CLZ/PL; 95 % KI“

Anpassung der Spalte „Zunahme [m] CLZ/PL; Mittel“

Fußnoten:

Änderung der Fußnoten:

* nicht publiziert, Angaben aus Unterlagen der Zulassungsbehörden FDA und MHRA

* randomisierte Patienten, nur Placebo und Cilostazol 2x100 mg

** randomisierte Patienten, nur Placebo und Cilostazol 2x100 mg

** Angaben nach Pande 2010

*** nach Beurteilungsbericht MHRA

*** nach Beurteilungsbericht der FDA

**** Studien nicht publiziert

Eine Responderanalyse, welche allerdings die bislang unveröffentlichte, zuungunsten von Cilostazol verlaufene PACE-Studie nicht umfasst, ergibt, dass der Anteil Patienten, die eine klinisch bedeutsame Steigerung der maximalen Gehstrecke um 50 % erleben, von 20 % unter Placebo auf 35 % unter Cilostazol zunimmt. Neben dem relativ starken Placeboeffekt fällt auf, dass das individuelle Ansprechen sehr variabel ist und Cilostazol bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten nicht zu einer relevanten Zunahme der Gehstrecke führt. Nur bis zu 15 % der Patienten können von einer Behandlung profitieren.

Eine Responderanalyse aller 24-Wochen-Studien ergibt, dass der Anteil Patienten, die eine Steigerung der maximalen Gehstrecke um mehr als 50 % erleben, von 26 % unter Placebo auf 37 % unter Cilostazol zunimmt. Neben dem relativ starken Placeboeffekt fällt auf, dass das individuelle Ansprechen sehr variabel ist und Cilostazol bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten nicht zu einer klinisch bedeutsamen Zunahme der Gehstrecke führt.

Eine Metaanalyse von sechs Studien mit insgesamt 391 Patienten zeigt deutlich ausgeprägtere Effekte als eine medikamentöse Therapie mit Cilostazol. Im Verlauf eines Gehtrainings nahm die maximale Gehstrecke im Mittel um 113 m zu gegenüber Patienten, die kein Gehtraining durchführten.

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 % KI: 27 bis 205 m).

3. Verfahrensablauf

Zeitlicher Ablauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Sitzung UA „Arzneimittel“	10.11.2009 08.12.2009	Beratung und Konsentierung des Entwurfs zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
Sitzung des Plenums des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 91 Abs. 1 SGB V	17.12.2009	Beschluss zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens
Sitzung UA „Arzneimittel“	16.06.2011	Beratung und Konsentierung des Entwurfs des Therapiehinweises
Sitzung des Plenums	21.07.2011	Beschluss zur Ergänzung der Anlage IV der AM-RL

Berlin, den 21. Juli 2011

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess