

**Zusammenfassende Dokumentation
über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

Anlage IV

**Therapiehinweis zu
Cilostazol**

Vom 21. Juli 2011

Inhaltsverzeichnis

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlagen	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1.	Würdigung der Stellungnahmen	3
3.	Verfahrensablauf	6
4.	Beschluss	7
5.	Anhang	16
5.1	Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V	16
5.2	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	17
B.	Bewertungsverfahren	20
1.	Bewertungsgrundlage	20
2.	Bewertungsentscheidung und Umsetzung	23

C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	32
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	34
2.	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen	64
3.	Auswertung der Stellungnahmen	65

A. Tragende Gründe und Beschluss

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	
<p>Therapie der Wahl zur Verbesserung der Gehleistung ist ein Gehtraining, welches im Mittel zu einer Verlängerung der maximalen Gehstrecke um 113 m führt.</p>	<p>Therapie der Wahl zur Verbesserung der Gehleistung ist ein Gehtraining.</p>
<p>Cilostazol führt gegenüber Placebo durchschnittlich zu einer moderaten Verlängerung der maximalen Gehstrecke um 15 % (95 % KI: 11 % – 19 %), entsprechend ca. 42 m.</p>	<p>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.</p>
<p>Die überwiegende Mehrheit der Patienten erfährt nach Abzug des Placeboeffektes nur eine geringe oder keine Steigerung der Gehleistung.</p>	<p>Nur 11 % der Patienten erfahren nach Abzug des Placeboeffektes eine Steigerung der Gehleistung um mehr als 50 %.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Eine Nikotinkarenz wird eingehalten. 	<ul style="list-style-type: none"> • Eine Nikotinkarenz wird beachtet.
.Wirksamkeit	
<p>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 schmerzf freien Gehstrecke um 16 % (95 % KI: 11 % – 21 %).</p>	<p>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 schmerzf freien Gehstrecke. Ein Medianwert zur maximalen Gehstreckenverlängerung wird nicht berichtet.</p>
<p>Unter der zugelassenen Standarddosis von 2 x 100 mg Cilostazol betragen die durchschnittlichen Steigerungen der maximalen Gehstrecken gegen-</p>	<p>Unter der zugelassenen Standarddosis von 2 x 100 mg Cilostazol betragen die durchschnittlichen Steigerungen der maximalen Gehstrecken gegen-</p>

<p>genüber Placebo bei Studienende minus 2 m bis plus 106 m.</p>	<p>über Placebo bei Studienende 2 m bis 106 m.</p>
<p>Tabelle: Zunahme der maximalen Gehstrecke unter Cilostazol 2 x 100 mg in Studien</p> <p>Siehe Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens</p> <p>Fußnoten:</p> <p>* nicht publiziert, Angaben aus Unterlagen der Zulassungsbehörden FDA und MHRA</p> <p>** randomisierte Patienten, nur Placebo und Cilostazol 2x100 mg</p> <p>*** nach Beurteilungsbericht MHRA</p>	<p>Tabelle: Zunahme der maximalen Gehstrecke unter Cilostazol 2 x 100 mg Studien</p> <p>Streichen der Spalte „Zunahme [%] CLZ/PL“</p> <p>Einfügen der Spalte „Zunahme [m] CLZ/PL; 95 % KI“</p> <p>Anpassung der Spalte „Zunahme [m] CLZ/PL; Mittel“</p> <p>Änderung der Fußnoten:</p> <p>* randomisierte Patienten, nur Placebo und Cilostazol 2x100 mg</p> <p>** Angaben nach Pande 2010</p> <p>*** nach Beurteilungsbericht der FDA</p> <p>**** Studien nicht publiziert</p>
<p>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 Behand-</p>	<p>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.</p>

lung profitieren.

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	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

4. Beschluss

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

**Therapiehinweis zu
Cilostazol**

Vom 21. Juli 2011

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 21. Juli 2011 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 23. Juni 2011 (BAnz S. 3 328), wie folgt zu ändern:

- I. In der Anlage IV zu § 17 Abschnitt H der AM-RL wird nach dem Therapiehinweis „Celecoxib“ der folgende Therapiehinweis eingefügt:

Wirkstoff: Cilostazol (z. B. Pletal®)

Beschluss vom: 21. Juli 2011

In Kraft getreten am: 13. Oktober 2011

BAnz. 2011, Nr. 154 vom 12.10.2011, S. 3508

☒ Zugelassene Anwendungsgebiete

Cilostazol ist seit 2007 in Deutschland zugelassen zur Verlängerung der maximalen und schmerzfreien Gehstrecke bei Patienten mit Claudicatio intermittens, die keinen Ruheschmerz und keine Anzeichen von peripheren Gewebsnekrosen haben (periphere arterielle Verschlusskrankheit Fontaine Stadium II). Der Phosphodiesterase-III-Hemmer wurde bereits 1988 in Japan und 1999 in den USA zugelassen.

☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

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 Prognose der Patienten wird entscheidend durch eine deutlich erhöhte kardio- und cerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität bestimmt. Sie gelten diesbezüglich als Hochrisikopatienten.

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

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.

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. Dabei ist das individuelle Ansprechen sehr variabel. Nur 11 % der Patienten erfahren nach Abzug des Placeboeffektes eine Steigerung der Gehleistung um mehr als 50 %.

Nur bei ausgewählten Patienten kann ein medikamentöser Therapieversuch wirtschaftlich sein, wenn kumulativ folgende Voraussetzungen vorliegen:

- Die Gehleistung ist nicht durch andere Faktoren limitiert, wie z. B. eine Gonarthrose oder Polyneuropathie.
- Revaskularisierende Interventionen sind nicht angezeigt.
- Ein Gehtraining ist erfolglos geblieben oder kann nicht durchgeführt werden.
- Eine Nikotinkarenz wird beachtet.
- Aufgrund der Claudicatio bestehen im Alltag relevante Einschränkungen und selbst moderate Verlängerungen der Gehstrecke können ein Zugewinn an Lebensqualität bedeuten. Davon kann bei maximalen Gehstrecken unter 200 m meist ausgegangen werden.

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

Falls Cilostazol nach 3 Monaten keine Wirkung zeigt, soll die Behandlung abgebrochen werden. Bei Fortsetzen der Behandlung soll der Therapieerfolg dokumentiert und jährlich reevaluiert werden. Eine unkritische lebenslange Dauerbehandlung ist nicht indiziert.

⊗ Kosten

Wirkstoff	Dosierung	Tagestherapiekosten	Jahrestherapiekosten
Naftidrofuryl	3 x 200 mg	1,00 €	366 €
Cilostazol	2 x 100 mg	2,41 €	878 €

Berechnung auf Basis der größten verfügbaren Packung bzw. Festbetrag

Stand Lauer Taxe 15. September 2011

Andere verschreibungspflichtige durchblutungsfördernde Arzneimittel wie Pentoxifyllin und Buflomedil, welche zur Verlängerung der Gehstrecke bei PAVK zugelassen sind, werden durch die Verordnungseinschränkungen der Anlage III der Arzneimittelrichtlinie erfasst. Ebenfalls für diese Indikation zugelassene, nicht verschreibungspflichtige ginkgohaltige Arzneimittel gelten nicht als Standardtherapie der Claudicatio und bleiben deshalb von der Verordnung ausgeschlossen.

⊗ Wirkungen

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 empfohlene Dosis von Cilostazol beträgt zweimal täglich 100 mg. Cilostazol sollte jeweils 30 Minuten vor oder 2 Stunden nach dem Frühstück und dem Abendessen eingenommen werden. Bei Einnahme zu den Mahlzeiten kommt es zu einem Anstieg der maximalen Plasmakonzentration von Cilostazol, was mit einem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen verbunden sein kann.

Cilostazol wird überwiegend hepatisch durch die Isoenzyme CYP3A4 und in geringerem Ausmaß CYP2C19 metabolisiert. Die Metaboliten werden im Urin ausgeschieden. Interaktionen mit Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Erythromycin, Diltiazem, Protonenpumpenhemmer), Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin) und Substraten dieser Isoenzyme (z. B. Lovastatin) sind zu beachten.

⊗ **Wirksamkeit**

Der Zulassung in Europa 2007 und den USA 1999 lagen acht doppelblinde placebokontrollierte Phase-III-Studien über 12 – 24 Wochen zugrunde. Nach Zulassung wurden zwei weitere große Phase IV-Studien beendet (PACE-, CASTLE-Studie).

Die CASTLE-Studie gehörte zu den Auflagen der FDA bei Zulassung und hatte primär das Ziel, eine überhöhte Mortalität unter Cilostazol auszuschließen. Aufgrund hoher Abbruchraten von 55 % und einer geringeren Mortalität als erwartet, erreichte sie dieses Ziel nur knapp. Geringere Unterschiede der Mortalität konnten weder belegt noch sicher ausgeschlossen werden. Daten zur Wirksamkeit trägt diese Studie nicht bei.

Von den weiteren neun Studien sind nur diejenigen sechs Studien publiziert, in denen Cilostazol einem Placebo signifikant überlegen war. Angaben zu den anderen drei Studien lassen sich den Beurteilungsberichten der amerikanischen und englischen Zulassungsbehörde entnehmen.

Alle Studien untersuchten die Wirksamkeit von Cilostazol anhand der Veränderung der maximalen Gehstrecke als primären Endpunkt. Eingeschlossen wurden Patienten, deren Gehstrecke aufgrund einer PAVK eingeschränkt war. Patienten mit Ruheschmerzen oder ischämischen Nekrosen wurden ausgeschlossen, ebenso Patienten, deren Mobilität aufgrund anderer Erkrankungen eingeschränkt war. Die Gehstrecken wurden durch Laufbandbelastung bestimmt. Dabei wurden drei unterschiedliche Protokolle für die Laufbandbelastung verwendet. Die Patienten erhielten verblindet über 12 - 24 Wochen Cilostazol oder ein Placebo.

Zu Studienbeginn lagen die durchschnittlichen maximalen Gehstrecken bei 120 bis 279 m. Unter der zugelassenen Standarddosis von 2 x 100 mg Cilostazol betrugen die durchschnittlichen Steigerungen der maximalen Gehstrecken gegenüber Placebo bei Studienende 2 m bis 106 m. Die Medianwerte lagen bei minus 7 m bis 62 m.

Eine Metaanalyse der neun Studien ergab, dass die maximale Gehstrecke bei Studienende unter Cilostazol im Durchschnitt um 42 m länger war als unter Placebo. 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 schmerzfreen Gehstrecke. Ein Medianwert zur maximalen Gehstreckenverlängerung wird nicht berichtet.

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

Code	Autor / Akronym	Dauer		Zunahme [m] CLZ – PL			P
		Wo	n*	Mittel**	95 % KI	Median***	
21-98-213	PACE****	24	449	1	-22 bis 24	-	0,910
21-96-202	Dawson	24	466	43	15 bis 70	24	0,003
21-92-202	Beebe	24	280	102	36 bis 168	26	0,002
21-94-201	Strandness	24	261	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

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.

In einer Subgruppenanalyse über acht Studien war Cilostazol bei Diabetikern gegenüber Placebo weniger stark wirksam als bei Nicht-Diabetikern.

In drei Studien gab es zusätzlich zu Placebo einen aktiv kontrollierten Behandlungsarm mit Pentoxifyllin. In allen drei Studien war die Wirksamkeit von Pentoxifyllin nicht besser als Placebo. Die beiden größeren Studien, welche darauf angelegt waren, statistisch signifikante Unterschiede zwischen Cilostazol und Pentoxifyllin zu erfassen, ergaben inkonsistente Ergebnisse. Während Dawson et al. einen signifikant stärkeren Behandlungseffekt von Cilostazol gegenüber Pentoxifyllin und Placebo berichtet, zeigten sich in der unveröffentlichten PACE-Studie keine Unterschiede.

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 % KI: 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.

☒ **Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen**

Andere Phosphodiesterase-III-Hemmer haben bei Patienten mit Herzinsuffizienz arrhythmogene Wirkungen gezeigt und bei oraler Langzeittherapie zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz mit verkürzter Lebenserwartung geführt.

In der einzigen Langzeitstudie, der so genannten CASTLE-Studie, wurde eine Übersterblichkeit unter Cilostazol ausgeschlossen. 1439 Patienten mit intermittierender Claudicatio wurden bis zu 3 Jahren mit Cilostazol oder Placebo behandelt. In der ITT-Analyse traten 49 Todesfälle unter Cilostazol und 52 unter Placebo auf. Aufgrund hoher Abbruchraten und einer geringeren Mortalität als erwartet, erreichte die Studie nicht die notwendige Anzahl Probanden, um geringe Unterschiede der Mortalität sicher auszuschließen. Nach 36 Monaten nahm die Mehrheit der Teilnehmer die Studienmedikation nicht mehr ein (Cilostazol 68 % vs. Placebo 64 %). Das Studienziel, eine Zunahme des Sterberisikos um 75 % auszuschließen, wurde unter Berücksichtigung der Konfidenzintervalle jedoch erreicht (HR 0,94, 95 % KI 0,64 bis 1,39).

Da Patienten mit klinisch manifester Herzinsuffizienz von der Teilnahme ausgeschlossen wurden, sind die Langzeitwirkungen bei diesen Patienten unbekannt. Cilostazol ist deshalb bei kongestiver Herzinsuffizienz kontraindiziert. Patienten mit anamnestisch bekannter ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern oder multifokalen ventrikulären Ektopien sowie Patienten mit Verlängerung des QTc-Intervalls dürfen ebenfalls kein Cilostazol einnehmen.

Die hohen Abbruchraten in der CASTLE-Studie traten bei 22,5 % der Patienten unter Cilostazol als Folge unerwünschter Ereignisse auf, die auf die Behandlung zurückgeführt wurden (Placebo 14,9 %). Darunter waren die Inzidenzen von Kopfschmerzen (2,1 % vs. 0,3 %), Durchfällen (2,8 % vs. 0,7 %), Palpitationen (1,1 % vs. 0 %) und peripheren Ödemen (1,1 % vs. 0 %) unter Cilostazol größer als unter Pla-

cebo. Hingegen traten Studienabbrüche wegen kardialer Nebenwirkungen in beiden Behandlungsgruppen gleich häufig auf (5,6 % vs. 5,8 %).

Gegenüber Placebo fand sich kein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Blutungen. Allerdings war die Inzidenz in der Subgruppe von Patienten, die gleichzeitig ASS und Clopidogrel einnahmen, erhöht (n = 307, 13,3 % Cilostazol vs. 8,7 % Placebo).

Laut Fachinformation sollen Patienten mit einem Blutungsrisiko (z. B. aktives peptisches Ulkus, hämorrhagischer Schlaganfall innerhalb der letzten 6 Monate, proliferative diabetische Retinopathie, schlecht eingestellte Hypertonie) kein Cilostazol einnehmen. Die Kombination mit anderen Substanzen, welche ebenfalls die Thrombozytenaggregation hemmen, soll mit Vorsicht erfolgen.

Aufgrund der thrombozytenaggregationshemmenden Wirkung von Cilostazol ist bei Operationen ein erhöhtes Blutungsrisiko möglich (auch bei kleineren Eingriffen wie z. B. Zahnextraktion). Es wird daher empfohlen, Cilostazol 5 Tage vor elektiven Eingriffen abzusetzen.

Da Cilostazol überwiegend durch CYP-Enzyme metabolisiert und mit dem Urin ausgeschieden wird, ist es bei Patienten mit mittelschweren bis schweren Leberfunktionsstörungen oder einer Kreatininclearance von ≤ 25 ml/min kontraindiziert. Vielfältige Interaktionsmöglichkeiten mit anderen Arzneimitteln sind zu bedenken. Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Cilostazol mit Inhibitoren und Induktoren von CYP3A4 bzw. CYP2C19 oder mit CYP3A4-Substraten. So können Inhibitoren der CYP3A4 (z. B. manche Makrolide, Azol-Antimykotika, Protease-Inhibitoren) oder der CYP2C19 (z. B. Protonenpumpenhemmer) die pharmakologische Gesamtkomplexivität von Cilostazol um 32 % bzw. 42 % erhöhen und die unerwünschten Wirkungen von Cilostazol verstärken.

Es hat selten oder sehr selten Berichte über Blutbildveränderungen einschließlich Thrombozytopenie, Leukopenie, Agranulozytose, Panzytopenie und aplastischer Anämie gegeben. Die meisten Patienten erholten sich nach Absetzen von Cilostazol. Jedoch verliefen einige Fälle von Panzytopenie und aplastischer Anämie tödlich.

- II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Berlin, den 21. Juli 2011

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

5. Anhang

5.1 Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V

20/09/2011 15:53 030184413786 BMG REFERAT 213 S. 01/01



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 53107 Bonn

Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystraße 8
10623 Berlin

REFERAT 213
BEARBEITET VON Walter Schmitz
HAUSANSCHRIFT Rochusstraße 1, 53123 Bonn
POSTANSCHRIFT 53107 Bonn
TEL +49 (0)228 99 441-3103
FAX +49 (0)228 99 441-4924
E-MAIL walter.schmitz@bmg.bund.de
INTERNET www.bmg.bund.de

Bonn, 20. September 2011

AZ 213 - 21432 - 01

vorab per Fax: 030 - 275838105

Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 21.07.2011
hier: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

1. Anlage IV:
Therapiehinweis zu Cilostazol
2. Anlage VI – Off-Label-Use:
Etoposid bei Ewing-Tumoren in verschiedenen Kombinationen

Sehr geehrte Damen und Herren,

die von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegten o. a. Beschlüsse vom 21.07.2011 zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie werden nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

Dr. Langenbacher

5.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz. Nr. 153 (S. 3508) vom 12.10.2011

■ Bundesministerium für Gesundheit

[1228 A]

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

Vom 21. Juli 2011

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 21. Juli 2011 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 23. Juni 2011 (BAnz S. 3328), wie folgt zu ändern:

I.

In der Anlage IV zu § 17 Abschnitt H der AM-RL wird nach dem Therapiehinweis „Celecoxib“ der folgende Therapiehinweis eingefügt:

Wirkstoff: Cilostazol (z. B. Pletal®)

Zugelassene Anwendungsgebiete

Cilostazol ist seit 2007 in Deutschland zugelassen zur Verlängerung der maximalen und schmerzfreien Gehstrecke bei Patienten mit Claudicatio intermittens, die keinen Ruheschmerz und keine Anzeichen von peripheren Gewebsnekrosen haben (periphere arterielle Verschlusskrankheit Fontaine Stadium II). Der Phosphodiesterase-III-Hemmer wurde bereits im Jahr 1988 in Japan und im Jahr 1999 in den USA zugelassen.

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Im Stadium II der Peripheren Arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) bzw. Claudicatio intermittens kommt es bei 20 bis 30 % der Patienten im Verlauf von 10 Jahren spontan zu einer Symptombesserung. Weitere 20 bis 30 % erleben ein Fortschreiten der Symptomatik. Bei etwa 2 % der Patienten wird eine Amputation notwendig. Die Prognose der Patienten wird entscheidend durch eine deutlich erhöhte kardio- und cerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität bestimmt. Sie gelten diesbezüglich als Hochrisikopatienten.

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

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.

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 bis 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 Gehleistung um mehr als 50 %.

Nur bei ausgewählten Patienten kann ein medikamentöser Therapieversuch wirtschaftlich sein, wenn kumulativ folgende Voraussetzungen vorliegen:

- Die Gehleistung ist nicht durch andere Faktoren limitiert, wie z. B. eine Gonarthrose oder Polyneuropathie.
- Revaskularisierende Interventionen sind nicht angezeigt.

- Ein Gehtraining ist erfolglos geblieben oder kann nicht durchgeführt werden.
- Eine Nikotinkarenz wird beachtet.
- Aufgrund der Claudicatio bestehen im Alltag relevante Einschränkungen und selbst moderate Verlängerungen der Gehstrecke können ein Zugewinn an Lebensqualität bedeuten. Davon kann bei maximalen Gehstrecken unter 200 m meist ausgegangen werden.

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

Falls Cilostazol nach drei Monaten keine Wirkung zeigt, soll die Behandlung abgebrochen werden. Bei Fortsetzen der Behandlung soll der Therapieerfolg dokumentiert und jährlich reevaluiert werden. Eine unkritische lebenslange Dauerbehandlung ist nicht indiziert.

Kosten

Wirkstoff	Dosierung	Tagestherapiekosten	Jahrestherapiekosten
Naftidrofuryl	3 × 200 mg	1,00 €	366 €
Cilostazol	2 × 100 mg	2,41 €	878 €

Berechnung auf Basis der größten verfügbaren Packung bzw. Festbetrag Stand Lauer Taxe 15. September 2011

Andere verschreibungspflichtige durchblutungsfördernde Arzneimittel wie Pentoxifyllin und Buflomedil, welche zur Verlängerung der Gehstrecke bei PAVK zugelassen sind, werden durch die Verordnungseinschränkungen der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie erfasst. Ebenfalls für diese Indikation zugelassene, nicht verschreibungspflichtige ginkgohaltige Arzneimittel gelten nicht als Standardtherapie der Claudicatio und bleiben deshalb von der Verordnung ausgeschlossen.

Wirkungen

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 bis 96 Stunden ohne Rebound.

Die empfohlene Dosis von Cilostazol beträgt zweimal täglich 100 mg. Cilostazol sollte jeweils 30 Minuten vor oder zwei Stunden nach dem Frühstück und dem Abendessen eingenommen werden. Bei Einnahme zu den Mahlzeiten kommt es zu einem Anstieg der maximalen Plasmakonzentration von Cilostazol, was mit einem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen verbunden sein kann.

Cilostazol wird überwiegend hepatisch durch die Isoenzyme CYP3A4 und in geringerem Ausmaß CYP2C19 metabolisiert. Die Metaboliten werden im Urin ausgeschieden. Interaktionen mit Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Erythromycin, Diltiazem, Protonenpumpenhemmer), Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin) und Substraten dieser Isoenzyme (z. B. Lovastatin) sind zu beachten.

Wirksamkeit

Der Zulassung in Europa 2007 und den USA 1999 lagen acht doppelblinde placebokontrollierte Phase-III-Studien über 12 bis 24 Wochen zugrunde. Nach Zulassung wurden zwei weitere große Phase IV-Studien beendet (PACE-, CASTLE-Studie).

Die CASTLE-Studie gehörte zu den Auflagen der FDA bei Zulassung und hatte primär das Ziel, eine überhöhte Mortalität unter Cilostazol auszuschließen. Aufgrund hoher Abbruchraten von 55 % und einer geringeren Mortalität als erwartet, erreichte sie dieses Ziel nur knapp. Geringere Unterschiede der Mortalität konnten weder belegt noch sicher ausgeschlossen werden. Daten zur Wirksamkeit trägt diese Studie nicht bei.

Von den weiteren neun Studien sind nur diejenigen sechs Studien publiziert, in denen Cilostazol einem Placebo signifikant überlegen war. Angaben zu den anderen drei Studien lassen sich den Beurteilungsberichten der amerikanischen und englischen Zulassungsbehörde entnehmen.

Alle Studien untersuchten die Wirksamkeit von Cilostazol anhand der Veränderung der maximalen Gehstrecke als primären Endpunkt. Eingeschlossen wurden Patienten, deren Gehstrecke aufgrund einer PAVK eingeschränkt war. Patienten mit Ruheschmerzen oder ischämischen Nekrosen wurden ausgeschlossen, ebenso Patienten, deren Mobilität aufgrund anderer Erkrankungen eingeschränkt war. Die Gehstrecken wurden durch Laufbandbelastung bestimmt. Dabei wurden drei unterschiedliche Protokolle für die Laufbandbelastung verwendet. Die Patienten erhielten verblindet über 12 bis 24 Wochen Cilostazol oder ein Placebo.

Zu Studienbeginn lagen die durchschnittlichen maximalen Gehstrecken bei 120 bis 279 m. Unter der zugelassenen Standarddosis von 2 x 100 mg Cilostazol betrug die durchschnittlichen Steigerungen der maximalen Gehstrecken gegenüber Placebo bei Studienende 2 m bis 106 m. Die Medianwerte lagen bei minus 7 m bis 62 m.

Eine Metaanalyse der neun Studien ergab, dass die maximale Gehstrecke bei Studienende unter Cilostazol im Durchschnitt um 42 m länger war als unter Placebo. Aus einer IPD-Metaanalyse der Differenzen der logarithmierten Gehstrecken ergab sich ein Behandlungseffekt nach Abzug des Placeboeffektes von 15% (95% KI: 11% bis 19%) hinsichtlich der maximalen Gehstrecke und von 16% (95% KI: 11% bis 21%) hinsichtlich der schmerzfreien Gehstrecke. Ein Medianwert zur maximalen Gehstreckenverlängerung wird nicht berichtet.

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

Code	Autor/ Akronym	Dauer Wo n*	Zunahme [m] CLZ - PL		Medi- an***	P
			Mit- tel**	95% KI		
21-98-213	PACE****	24 449	1	-22 bis 24	-	0,910
21-96-202	Dawson	24 466	43	15 bis 70	24	0,003
21-92-202	Beebe	24 280	102	36 bis 168	26	0,002
21-94-201	Strandness	24 261	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 2 x 100 mg

** Angaben nach Pande 2010

*** nach Beurteilungsbericht der FDA

**** Studien nicht publiziert

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.

In einer Subgruppenanalyse über acht Studien war Cilostazol bei Diabetikern gegenüber Placebo weniger stark wirksam als bei Nicht-Diabetikern.

In drei Studien gab es zusätzlich zu Placebo einen aktiv kontrollierten Behandlungsarm mit Pentoxifyllin. In allen drei Studien war die Wirksamkeit von Pentoxifyllin nicht besser als Placebo. Die beiden größeren Studien, welche darauf angelegt waren, statistisch signifikante Unterschiede zwischen Cilostazol und Pentoxifyllin zu erfassen, ergaben inkonsistente Ergebnisse. Während Dawson et al. einen signifikant stärkeren Behandlungseffekt von Cilostazol gegenüber Pentoxifyllin und Placebo berichtet, zeigten sich in der unveröffentlichten PACE-Studie keine Unterschiede.

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 Konfidenz-

intervall (95% KI: 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.

Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Andere Phosphodiesterase-III-Hemmer haben bei Patienten mit Herzinsuffizienz arrhythmogene Wirkungen gezeigt und bei oraler Langzeittherapie zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz mit verkürzter Lebenserwartung geführt.

In der einzigen Langzeitstudie, der sogenannten CASTLE-Studie, wurde eine Übersterblichkeit unter Cilostazol ausgeschlossen. 1439 Patienten mit intermittierender Claudicatio wurden bis zu drei Jahren mit Cilostazol oder Placebo behandelt. In der ITT-Analyse traten 49 Todesfälle unter Cilostazol und 52 unter Placebo auf. Aufgrund hoher Abbruchraten und einer geringeren Mortalität als erwartet, erreichte die Studie nicht die notwendige Anzahl Probanden, um geringe Unterschiede der Mortalität sicher auszuschließen. Nach 36 Monaten nahm die Mehrheit der Teilnehmer die Studienmedikation nicht mehr ein (Cilostazol 68% vs. Placebo 64%). Das Studienziel, eine Zunahme des Sterberisikos um 75% auszuschließen, wurde unter Berücksichtigung der Konfidenzintervalle jedoch erreicht (HR 0,94, 95% KI 0,64 bis 1,39).

Da Patienten mit klinisch manifester Herzinsuffizienz von der Teilnahme ausgeschlossen wurden, sind die Langzeitwirkungen bei diesen Patienten unbekannt. Cilostazol ist deshalb bei kongestiver Herzinsuffizienz kontraindiziert. Patienten mit anamnestisch bekannter ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern oder multifokalen ventrikulären Ektopien sowie Patienten mit Verlängerung des QTc-Intervalls dürfen ebenfalls kein Cilostazol einnehmen.

Die hohen Abbruchraten in der CASTLE-Studie traten bei 22,5% der Patienten unter Cilostazol als Folge unerwünschter Ereignisse auf, die auf die Behandlung zurückgeführt wurden (Placebo 14,9%). Darunter waren die Inzidenzen von Kopfschmerzen (2,1% vs. 0,3%), Durchfällen (2,8% vs. 0,7%), Palpitationen (1,1% vs. 0%) und peripheren Ödemen (1,1% vs. 0%) unter Cilostazol größer als unter Placebo. Hingegen traten Studienabbrüche wegen kardialer Nebenwirkungen in beiden Behandlungsgruppen gleich häufig auf (5,6% vs. 5,8%).

Gegenüber Placebo fand sich kein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Blutungen. Allerdings war die Inzidenz in der Subgruppe von Patienten, die gleichzeitig ASS und Clopidogrel einnahmen, erhöht (n = 307, 13,3% Cilostazol vs. 8,7% Placebo).

Laut Fachinformation sollen Patienten mit einem Blutungsrisiko (z. B. aktives peptisches Ulkus, hämorrhagischer Schlaganfall innerhalb der letzten sechs Monate, proliferative diabetische Retinopathie, schlecht eingestellte Hypertonie) kein Cilostazol einnehmen. Die Kombination mit anderen Substanzen, welche ebenfalls die Thrombozytenaggregation hemmen, soll mit Vorsicht erfolgen.

Aufgrund der thrombozytenaggregationshemmenden Wirkung von Cilostazol ist bei Operationen ein erhöhtes Blutungsrisiko möglich (auch bei kleineren Eingriffen wie z. B. Zahnextraktion). Es wird daher empfohlen, Cilostazol fünf Tage vor elektiven Eingriffen abzusetzen.

Da Cilostazol überwiegend durch CYP-Enzyme metabolisiert und mit dem Urin ausgeschieden wird, ist es bei Patienten mit mittelschweren bis schweren Leberfunktionsstörungen oder einer Kreatinin-clearance von ≤ 25 ml/min kontraindiziert. Vielfältige Interaktionsmöglichkeiten mit anderen Arzneimitteln sind zu bedenken. Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Cilostazol mit Inhibitoren und Induktoren von CYP3A4 bzw. CYP2C19 oder mit CYP3A4-Substraten. So können Inhibitoren der CYP3A4 (z. B. manche Makrolide, Azol-Antimykotika, Protease-Inhibitoren) oder der CYP2C19 (z. B. Protonenpumpenhemmer) die pharmakologische Gesamtkomplexität von Cilostazol um 32% bzw. 42% erhöhen und die unerwünschten Wirkungen von Cilostazol verstärken.

Es hat selten oder sehr selten Berichte über Blutbildveränderungen einschließlich Thrombozytopenie, Leukopenie, Agranulozytose, Panzytopenie und aplastischer Anämie gegeben. Die meisten Patienten erholten sich nach Absetzen von Cilostazol. Jedoch verliefen einige Fälle von Panzytopenie und aplastischer Anämie tödlich.

II.

Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Berlin, den 21. Juli 2011

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Hess

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlage

Zur Erfassung der relevanten Studien zur Bewertung des Nutzens wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt.

Die Suche wurde wie folgt durchgeführt:

Datenbanken: MEDLINE

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

Datum: 14.09.2009

Suchstrategie:

Schritt	Treffer
=> 8 #7 NOT Review Limits: Humans	(38)
=> 7 #5 AND trial Limits: Humans	(76)
=> 6 #5 AND trial	(76)
=> 5 (#4) AND (#1)	(186)
=> 4 (#3) OR (#2)	(21077)
=> 3 peripheral and arterial and disease	(13634)
=> 2 claudication or claudicatio	(9122)
=> 1 cilostazol	(686)

Datenbanken: CCTR, EMBASE, Ovid MEDLINE(R)

Anbieter: DIMDI

Datum: 01.09.2009

Suchstrategie:

- 1 cilostazol?.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tn, dm, mf, nm] (2266)
- 2 peripheral arterial disease.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tn, dm, mf, nm] (6328)
- 3 claudication intermittens.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tn, dm, mf, nm] (18)
- 4 claudication intermittent.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tn, dm, mf, nm] (11)
- 5 4 or 3 or 2 (6352)
- 6 1 and 5 (305)
- 7 (trial or study).mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tn, dm, mf, nm] (8407355)
- 8 6 and 7 (191)
- 9 8 not review?.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tn, dm, mf, nm] (80)
- 10 remove duplicates from 9 (58)
- 11 from 10 keep 1-58 (58)

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 § 7 Abs. 2 (4. Kapitel Verfahrensordnung G-BA), 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 Gesamtmortalität Vaskulär bedingte Morbidität Vaskulär bedingte Mortalität gesundheitsbezogene Lebensqualität	Keine klinischen Endpunkte z.B. Veränderungen von Laborbefunden wie Blutungszeit, Lipidwerte
Sprache		
	Englisch, deutsch	andere

Der Unterausschuss hat die so gefundenen Unterlagen hinsichtlich ihrer Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität geprüft.

Die Literatursuche ergab zunächst zehn randomisierte, kontrollierte, klinische Studien, welche die vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten. Zwei dieser Publikationen wurden nach Bewertung der Vollpublikation von der Auswahl ausgeschlossen. Soga et al. 2009 führten eine unverblindete Therapiestudie in einer nicht zugelassenen Indikation durch und Hobbs et al. 2007 untersuchten vorrangig laborchemische Veränderungen. Die übrigen 8 Studien wurden mittels eines standardisierten Datenextraktionsbogens bewertet. Dabei wurden (gemäß § 7 Abs. 1, 4. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA) auch Angaben aus den Beurteilungsberichten der Zulassungsbehörden (FDA, MHRA) berücksichtigt.

Die Literaturübersicht des Therapiehinweises enthält sowohl zitierte als auch generell als Entscheidungsgrundlage berücksichtigte Literatur wie z. B. aktuelle evidenzbasierte Leitlinien zur Therapie der PAVK. Die Synthese der Bewertung der wissenschaftlichen Kenntnisse (Aussagekraft, Konsistenz der Ergebnisse und Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext) sind im Therapiehinweis abgebildet.

2. **Bewertungsentscheidung und Umsetzung**

Der Unterausschuss hat die Unterlagen gemäß § 7 Abs. 5 (Kapitel 4 der Verfahrensordnung) bewertet und in dem Therapiehinweis zu Cilostazol umgesetzt:

☒ Zugelassene Anwendungsgebiete

Cilostazol ist seit 2007 in Deutschland zugelassen zur Verlängerung der maximalen und schmerzfreien Gehstrecke bei Patienten mit Claudicatio intermittens, die keinen Ruheschmerz und keine Anzeichen von peripheren Gewebsnekrosen haben (periphere arterielle Verschlusskrankheit Fontaine Stadium II).(1) Der Phosphodiesterase-III-Hemmer wurde bereits 1988 in Japan und 1999 in den USA zugelassen.

☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

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.(2) Die Prognose der Patienten wird entscheidend durch eine deutlich erhöhte kardio- und cerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität bestimmt. Sie gelten diesbezüglich als Hochrisikopatienten.(2, 3, 4, 21, 22)

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 Vermeidung von Amputationen sowie die Verbesserung der Gehleistung und Verringerung schmerzhafter Symptome.(5)

Therapie der Wahl zur Verbesserung der Gehleistung ist ein Gehtraining, welches im Mittel zu einer Verlängerung der maximalen Gehstrecke um 113 m führt.(6) Dabei sind strukturierte, beaufsichtigte Übungsprogramme am wirksamsten.(7)

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.(2, 3, 5, 8, 21, 22)

Für keines der zur Behandlung der Claudicatio intermittens zugelassenen Medikamente ist nachgewiesen, dass sie langfristig zu einer verringerten Rate an Am-

putationen oder vaskulären Interventionen führen. Das deutlich erhöhte kardio- und cerebrovaskuläre Risiko dieser Patienten wird nicht reduziert.

Cilostazol führt gegenüber Placebo durchschnittlich zu einer moderaten Verlängerung der maximalen Gehstrecke um 15 % (95 % KI: 11 % – 19 %), entsprechend ca. 42 m.(9) Dabei ist das individuelle Ansprechen sehr variabel. Die überwiegende Mehrheit der Patienten erfährt nach Abzug des Placeboeffektes nur eine geringe oder keine Steigerung der Geleistung.

Nur bei ausgewählten Patienten kann ein medikamentöser Therapieversuch wirtschaftlich sein, wenn kumulativ folgende Voraussetzungen vorliegen:

- Die Geleistung ist nicht durch andere Faktoren limitiert, wie z. B. eine Gonarthrose oder Polyneuropathie.
- Revaskularisierende Interventionen sind nicht angezeigt.
- Ein Gehtraining ist erfolglos geblieben oder kann nicht durchgeführt werden.
- Eine Nikotinkarenz wird eingehalten.
- Aufgrund der Claudicatio bestehen im Alltag relevante Einschränkungen und selbst moderate Verlängerungen der Gehstrecke können ein Zugewinn an Lebensqualität bedeuten. Davon kann bei maximalen Gehstrecken unter 200 m meist ausgegangen werden.

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

Falls Cilostazol nach 3 Monaten keine Wirkung zeigt, soll die Behandlung abgebrochen werden.(2) Bei Fortsetzen der Behandlung soll der Therapieerfolg dokumentiert und jährlich reevaluiert werden. Eine unkritische lebenslange Dauerbehandlung ist nicht indiziert.

Kosten

Wirkstoff	Dosierung	Tagestherapiekosten	Jahrestherapiekosten
Naftidrofuryl	3 x 200 mg	0,76 €	277 €
Cilostazol	2 x 100 mg	2,28 €	830 €

Berechnung auf Basis der größten verfügbaren Packung bzw. Festbetrag
Stand Lauer Taxe 1.10.2009

Andere verschreibungspflichtige durchblutungsfördernde Arzneimittel wie Pentoxifyllin und Buflomedil, welche zur Verlängerung der Gehstrecke bei PAVK zugelassen sind, werden durch die Verordnungseinschränkungen der Anlage III der Arzneimittelrichtlinie erfasst. Ebenfalls für diese Indikation zugelassene, nicht verschreibungspflichtige ginkkohaltige Arzneimittel gelten nicht als Standardtherapie der Claudicatio und bleiben deshalb von der Verordnung ausgeschlossen.

☒ Wirkungen

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.(1)

Die empfohlene Dosis von Cilostazol beträgt zweimal täglich 100 mg. Cilostazol sollte jeweils 30 Minuten vor oder 2 Stunden nach dem Frühstück und dem Abendessen eingenommen werden. Bei Einnahme zu den Mahlzeiten kommt es zu einem Anstieg der maximalen Plasmakonzentration von Cilostazol, was mit einem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen verbunden sein kann.(1)

Cilostazol wird überwiegend hepatisch durch die Isoenzyme CYP3A4 und in geringerem Ausmaß CYP2C19 metabolisiert. Die Metaboliten werden im Urin ausgeschieden. Interaktionen mit Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Erythromycin, Diltiazem, Protonenpumpenhemmer), Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin) und Substraten dieser Isoenzyme (z. B. Lovastatin) sind zu beachten.(1)

☒ Wirksamkeit

Der Zulassung in Europa 2007 und den USA 1999 lagen acht doppelblinde placebokontrollierte Phase-III-Studien über 12 – 24 Wochen zugrunde. Nach Zulassung wurden zwei weitere große Phase IV-Studien beendet (PACE-, CASTLE-Studie).(9)

Die CASTLE-Studie gehörte zu den Auflagen der FDA bei Zulassung und hatte primär das Ziel, eine überhöhte Mortalität unter Cilostazol auszuschließen.(11) Aufgrund hoher Abbruchraten von 55 % und einer geringeren Mortalität als erwartet, erreichte sie dieses Ziel nur knapp. Geringere Unterschiede der Mortalität

konnten weder belegt noch sicher ausgeschlossen werden.(10) Daten zur Wirksamkeit trägt diese Studie nicht bei.

Von den weiteren neun Studien sind nur diejenigen sechs Studien publiziert, in denen Cilostazol einem Placebo signifikant überlegen war.(12, 13, 14, 15, 16, 17) Angaben zu den anderen drei Studien lassen sich den Beurteilungsberichten der amerikanischen und englischen Zulassungsbehörde entnehmen.(9, 11)

Alle Studien untersuchten die Wirksamkeit von Cilostazol anhand der Veränderung der maximalen Gehstrecke als primären Endpunkt. Eingeschlossen wurden Patienten, deren Gehstrecke aufgrund einer PAVK eingeschränkt war. Patienten mit Ruheschmerzen oder ischämischen Nekrosen wurden ausgeschlossen, ebenso Patienten, deren Mobilität aufgrund anderer Erkrankungen eingeschränkt war. Die Gehstrecken wurden durch Laufbandbelastung bestimmt. Dabei wurden drei unterschiedliche Protokolle für die Laufbandbelastung verwendet. Die Patienten erhielten verblindet über 12 – 24 Wochen Cilostazol oder ein Placebo.

Zu Studienbeginn lagen die durchschnittlichen maximalen Gehstrecken bei 120 bis 279 m. Unter der zugelassenen Standarddosis von 2 x 100 mg Cilostazol betrugen die durchschnittlichen Steigerungen der maximalen Gehstrecken gegenüber Placebo bei Studienende minus 2 m bis plus 106 m. Die Medianwerte lagen bei minus 7 m bis 62 m.

Eine Metaanalyse der neun Studien ergab, dass die maximale Gehstrecke bei Studienende unter Cilostazol im Durchschnitt um 42 m länger war als unter Placebo. 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 %).

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

Code	Autor / Akronym	Dauer Wo	n**	Zunahme [m]		Zunahme [%]	P
				CLZ - PL Mittel	CLZ / PL Median	CLZ / PL	
21-98-213	PACE*	24	449	1	-	3 %	0,475
21-96-202	Dawson	24	466	43	24	15 %	<0,001
21-92-202	Beebe	24	280	106	26	31 %	<0,001
21-94-201	Strandness	24	261	59	18	21 %	<0,001
21-94-301	*	24	247	34	8	6 %	0,362
21-94-203	Money	16	239	72	62	29 %	<0,001
21-95-201	*	12	142	-2	-7	2 %	0,793
21-93-201	Elam	12	189	38	31	13 %	0,035
21-90-201	Dawson	16	81	106	27	41 %	0,002
gepoolte Analyse***				42		15 %	

CLZ: Cilostazol, PL: Placebo

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

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

*** nach Beurteilungsbericht MHRA

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.

In einer Subgruppenanalyse über acht Studien war Cilostazol bei Diabetikern gegenüber Placebo weniger stark wirksam als bei Nicht-Diabetikern.(9, 18)

In drei Studien gab es zusätzlich zu Placebo einen aktiv kontrollierten Behandlungsarm mit Pentoxifyllin.(9, 15) In allen drei Studien war die Wirksamkeit von Pentoxifyllin nicht besser als Placebo. Die beiden größeren Studien, welche darauf angelegt waren, statistisch signifikante Unterschiede zwischen Cilostazol und Pentoxifyllin zu erfassen, ergaben inkonsistente Ergebnisse. Während Dawson et al. einen signifikant stärkeren Behandlungseffekt von Cilostazol gegenüber Pentoxifyllin und Placebo berichtet, zeigten sich in der unveröffentlichten PACE-Studie keine Unterschiede.

Direkt vergleichende Studien zu einem Gehtraining fehlen. 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.(6) Besonders ausgeprägt sind die Effekte eines strukturierten supervidierten Gehtrainings, welches im Vergleich zu einem nicht beaufsichtigten Gehtraining die maximale Gehstrecke um 58 % verlängerte.(7)

☒ **Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen**

Andere Phosphodiesterase-III-Hemmer haben bei Patienten mit Herzinsuffizienz arrhythmogene Wirkungen gezeigt und bei oraler Langzeittherapie zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz mit verkürzter Lebenserwartung geführt.(11, 19)

In der einzigen Langzeitstudie, der so genannten CASTLE-Studie, wurde eine Übersterblichkeit unter Cilostazol ausgeschlossen. 1439 Patienten mit intermittierender Claudicatio wurden bis zu 3 Jahren mit Cilostazol oder Placebo behandelt. In der ITT-Analyse traten 49 Todesfälle unter Cilostazol und 52 unter Placebo auf. Aufgrund hoher Abbruchraten und einer geringeren Mortalität als erwartet, erreichte die Studie nicht die notwendige Anzahl Probanden, um geringe Unterschiede der Mortalität sicher auszuschließen. Nach 36 Monaten nahm die Mehrheit der Teilnehmer die Studienmedikation nicht mehr ein (Cilostazol 68 % vs. Placebo 64 %). Das Studienziel, eine Zunahme des Sterberisikos um 75 % auszuschließen, wurde unter Berücksichtigung der Konfidenzintervalle jedoch erreicht (HR 0,94, 95 % KI 0,64 – 1,39).(10)

Da Patienten mit klinisch manifester Herzinsuffizienz von der Teilnahme ausgeschlossen wurden, sind die Langzeitwirkungen bei diesen Patienten unbekannt. Cilostazol ist deshalb bei kongestiver Herzinsuffizienz kontraindiziert. Patienten mit anamnestisch bekannter ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern oder multifokalen ventrikulären Ektopien sowie Patienten mit Verlängerung des QTc-Intervalls dürfen ebenfalls kein Cilostazol einnehmen.(1)

Die hohen Abbruchraten in der CASTLE-Studie traten bei 22,5 % der Patienten unter Cilostazol als Folge unerwünschter Ereignisse auf, die auf die Behandlung zurückgeführt wurden (Placebo 14,9 %). Darunter waren die Inzidenzen von Kopfschmerzen (2,1 % vs. 0,3 %), Durchfällen (2,8 % vs. 0,7 %), Palpitationen (1,1 % vs. 0 %) und peripheren Ödemen (1,1 % vs. 0 %) unter Cilostazol größer als unter Placebo. Hingegen traten Studienabbrüche wegen kardialer Nebenwirkungen in beiden Behandlungsgruppen gleich häufig auf (5,6 % vs. 5,8 %).(10)

Gegenüber Placebo fand sich kein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Blutungen. Allerdings war die Inzidenz in der Subgruppe von Patienten, die gleichzeitig ASS und Clopidogrel einnahmen, erhöht (n = 307, 13,3 % Cilostazol vs. 8,7 % Placebo).(9)

Laut Fachinformation sollen Patienten mit einem Blutungsrisiko (z. B. aktives peptisches Ulkus, hämorrhagischer Schlaganfall innerhalb der letzten 6 Monate, proliferative diabetische Retinopathie, schlecht eingestellte Hypertonie) kein Cilostazol einnehmen. Die Kombination mit anderen Substanzen, welche ebenfalls die Thrombozytenaggregation hemmen, soll mit Vorsicht erfolgen.

Aufgrund der thrombozytenaggregationshemmenden Wirkung von Cilostazol ist bei Operationen ein erhöhtes Blutungsrisiko möglich (auch bei kleineren Eingriffen wie z. B. Zahnextraktion). Es wird daher empfohlen, Cilostazol 5 Tage vor elektiven Eingriffen abzusetzen.(1)

Da Cilostazol überwiegend durch CYP-Enzyme metabolisiert und mit dem Urin ausgeschieden wird, ist es bei Patienten mit mittelschweren bis schweren Leberfunktionsstörungen oder einer Kreatininclearance von ≤ 25 ml/min kontraindiziert. Vielfältige Interaktionsmöglichkeiten mit anderen Arzneimitteln sind zu bedenken. Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Cilostazol mit Inhibitoren und Induktoren von CYP3A4 bzw. CYP2C19 oder mit CYP3A4-Substraten. So können Inhibitoren der CYP3A4 (z. B. manche Makrolide, Azol-Antimykotika, Protease-Inhibitoren) oder der CYP2C19 (z. B. Protonenpumpenhemmer) die pharmakologische Gesamttätigkeit von Cilostazol um 32 % bzw. 42 % erhöhen und die unerwünschten Wirkungen von Cilostazol verstärken.(1)

Es hat selten oder sehr selten Berichte über Blutbildveränderungen einschließlich Thrombozytopenie, Leukopenie, Agranulozytose, Panzytopenie und aplastischer Anämie gegeben. Die meisten Patienten erholten sich nach Absetzen von Cilostazol. Jedoch verliefen einige Fälle von Panzytopenie und aplastischer Anämie tödlich.(1)

Literatur zur Erstellung des Therapiehinweises¹

1. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale der Arzneimittel/SPC) PLETAL, Stand November 2008, www.pletal.de/fachkreise/Fachinformationen.htm [15.9.09]
2. 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 [15.9.09]
3. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007; 45 (Suppl S): S5-67. [15.9.09]
4. Sobel, M; Verhaeghe R, Antithrombotic Therapy for Peripheral Artery Occlusive Disease, American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition), *Chest* 2008; 133 (Suppl S): 815S-843S, www.chestjournal.org/content/133/6_suppl/815S.full.htm [15.9.2009]
5. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, Unterrichtsmaterial der AkdÄ zu den Therapieempfehlungen der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK), überarbeitet im Mai 2009, www.akdae.de/35/30/UM-pAVK-Praesentation.pdf [15.9.2009]
6. Watson L, Ellis B, Leng GC, Exercise for intermittent claudication, *Cochrane Database Syst Rev* 2008 (4): CD000990. DOI: 10.1002/14651858.CD000990.pub2.
7. Bendermacher BL, Willigendael EM, Teijink JA, Prins MH, Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006 (2): CD005263
8. De Backer TL, Vander Stichele R, Lehert P, Van Bortel L., Naftidrofuryl for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(2):CD001368
9. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, Public Assessment Report, Mutual Recognition Procedure, PLETAL 100MG TABLETS, PLETAL 50MG TABLETS, UK/H/0292/001-2/E03, UK Licence No: PL 11515/0001-2, www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-a/documents/websiteresources/con020797.pdf [16.9.2009]
10. Hiatt WR, Money SR, Brass EP, Long-term safety of cilostazol in patients with peripheral artery disease: the CASTLE study (Cilostazol: A Study in Long-term Effects), *J Vasc Surg*. 2008;47:330-336.

¹ Die Literaturübersicht enthält sowohl zitierte als auch generell als Entscheidungsgrundlage berücksichtigte Literatur.

11. Food and Drug Administration (FDA), Label and Approval History NDA 020863, Pletal,
www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#apphist [16.9.2009]
12. Dawson DL, Cutler BS, Meissner MH, Strandness DE Jr. Cilostazol has beneficial effects in treatment of intermittent claudication: results from a multicenter, randomized, prospective, double-blind trial. *Circulation* 1998;98:678–86.
13. Money SR, Herd JA, Isaacsohn JL, et al. Effect of cilostazol on walking distances in patients with intermittent claudication caused by peripheral vascular disease. *J Vasc Surg* 1998; 27:267–74.
14. Beebe HG, Dawson DL, Cutler BS, et al. A new pharmacological treatment for intermittent claudication: results of a randomized, multicenter trial. *Arch Intern Med* 1999;159:2041–50.
15. Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR, et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *Am J Med* 2000;109: 523–30.
16. Strandness DE Jr., Dalman RL, Panian S, et al. Effect of cilostazol in patients with intermittent claudication: a randomized, doubleblind, placebo-controlled study. *Vasc Endovascular Surg* 2002;36:83–91.
17. Elam MB, Heckman J, Crouse JR, Hunninghake DB, Herd JA, Davidson M, Gordon IL, Bortey EB, Forbes WP, Effect of the novel antiplatelet agent cilostazol on plasma lipoproteins in patients with intermittent claudication. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998 Dec;18(12):1942-7.
18. Rendell M, Cariski AT, Hittel N, Zhang P, Cilostazol treatment of claudication in diabetic patients, *Curr Med Res Opin.* 2002;18(8):479-87
19. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:1468-1475
20. Regensteiner JG, Ware JE Jr., McCarthy WJ, et al. Effect of cilostazol on treadmill walking, community-based walking ability, and health-related quality of life in patients with intermittent claudication due to peripheral arterial disease: meta-analysis of six randomized controlled trials. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1939–46
21. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Diagnosis and management of peripheral arterial disease, A national clinical guideline, ISBN 1 899893 54 7, First published 2006, www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/89/index.html [16.9.2009]
22. Hirsch AT et al., Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic): ACC/AHA 2005 Guidelines for the Management of Patients With Peripheral, *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47: 1239-1312, <http://content.onlinejacc.org/cgi/content/full/47/6/1239> [16.09.2009]

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V wurde 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 Unternehmen, 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 e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Am Hofgarten 5	53113 Bonn
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	Am Gaenslehen 4 - 6	83451 Piding
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Ubierstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e.V.	Saarbrücker Str. 7	10405 Berlin
Gesellschaft für Phytotherapie e.V.	Oranienburger Chaussee 25	13465 Berlin
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Roggenstraße 82	70794 Filders- tadt
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

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens wurde im Bundesanzeiger bekanntgemacht (BAnz. Nr. 13 (S. 255) vom 26. Januar 2010).

■ **Bundesministerium für Gesundheit**

Bekanntmachung [1384 A]
des Gemeinsamen Bundesausschusses
gemäß § 91 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Vom 17. Dezember 2009

Der Gemeinsame Bundesausschuss beabsichtigt, Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

1. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage II, Lifestyle Arzneimittel, Ergänzung um das Fertigarzneimittel Azzalure®
2. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IV, Therapiehinweise, Ergänzung um den Therapiehinweis zu Cilostazol
3. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI, Off-Label-Use, Ergänzung in Teil A um Nummer V Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter
4. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VI, Off-Label-Use, Ergänzung in Teil B Nummer IV Gemcitabin in der Monotherapie beim Mammakarzinom der Frau
5. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage VII, Aut idem, Ergänzung der Hinweise zur Austauschbarkeit von Darreichungsformen
6. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage XI, Verordnung besonderer Arzneimittel, Ergänzung um einen Abschnitt Everolimus
7. Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage XI, Verordnung besonderer Arzneimittel, Änderung im Abschnitt zur Behandlung der PAH mit Sildenafil.

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.

Die entsprechenden Entwürfe zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie werden zu diesem Zweck folgenden Organisationen und Verbänden mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen mit Schreiben vom 21. Januar 2010 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), Deutscher Generikaverband e.V., 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 diesen Entwürfen einschließlich Literatur – wenn möglich in elektronischer Form (per CD-ROM oder per E-Mail) – sind bis zum

23. Februar 2010

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Abteilung Arzneimittel
Wegelystraße 8
10623 Berlin

1. E-Mail zur Anlage II: life-style@g-ba.de
2. E-Mail zur Anlage IV: therapiehinweise@g-ba.de
3. + 4. E-Mail zur Anlage VI: off-label-use@g-ba.de
5. E-Mail zur Anlage VII: aut-idem@g-ba.de
6. + 7. E-Mail zur Anlage XI: besondere_arzneimittel@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.

Die Beschlüsse und die tragenden Gründe können auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de eingesehen werden.

Berlin, den 17. Dezember 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hess

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
Stellungnahmeberechtigten
nach § 92 Abs. 3a SGB V



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Astrid Johnsson
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838224

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
arzneimittel@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
aj/uh

Datum:
21. Januar 2010

Stellungnahmeverfahren über die Ergänzung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV zu Abschnitt H (§ 17): Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V in Verbindung mit § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln hier: Therapiehinweis zu Cilostazol

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 17. Dezember 2009 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Ergänzung der Anlage IV einzuleiten. Anlage IV zum Abschnitt H der AM-RL soll wie folgt ergänzt werden:

- **Cilostazol.**

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 92 Abs. 3a SGB V erhalten Sie bis zum

23. Februar 2010

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 einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis 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 · Kassenärztliche Bundesvereinigung, Köln



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie bitte sowohl in Papier- als auch in elektronischer Form (z. B. per E-Mail oder per CD/DVD) 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

i.A. Astrid Johnsson
Referentin

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

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:	
	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) in Anlage IV:
Therapiehinweis zu Cilostazol

Vom 17. Dezember 2009

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 17. Dezember 2009 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), zuletzt geändert am [] (BAnz S. [] []), beschlossen:

- I. Die Anlage IV wird um den folgenden Therapiehinweis ergänzt:

**Beschlüsse zur Arzneimittel-Richtlinie/ Anlage IV
Therapiehinweise nach § 17, Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie**

Wirkstoff: Cilostazol (z. B. Pletal®)

Beschluss vom:
In Kraft getreten am:
BAnz. [], Nr. [] vom [], S. []

☒ Zugelassene Anwendungsgebiete

Cilostazol ist seit 2007 in Deutschland zugelassen zur Verlängerung der maximalen und schmerzfreien Gehstrecke bei Patienten mit Claudicatio intermittens, die keinen Ruheschmerz und keine Anzeichen von peripheren Gewebsnekrosen haben (periphere arterielle Verschlusskrankheit Fontaine Stadium II). Der Phosphodiesterase-III-Hemmer wurde bereits 1988 in Japan und 1999 in den USA zugelassen.

☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

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 Prognose der Patienten wird entscheidend durch eine deutlich erhöhte kardio- und cerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität bestimmt. Sie gelten diesbezüglich als Hochrisikopatienten.

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

Therapie der Wahl zur Verbesserung der Gehleistung ist ein Gehtraining, welches im Mittel zu einer Verlängerung der maximalen Gehstrecke um 113 m führt. 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.

Cilostazol führt gegenüber Placebo durchschnittlich zu einer moderaten Verlängerung der maximalen Gehstrecke um 15 % (95 % KI: 11 % – 19 %), entsprechend ca. 42 m. Dabei ist das individuelle Ansprechen sehr variabel. Die überwiegende Mehrheit der Patienten erfährt nach Abzug des Placeboeffektes nur eine geringe oder keine Steigerung der Gehleistung.

Nur bei ausgewählten Patienten kann ein medikamentöser Therapieversuch wirtschaftlich sein, wenn kumulativ folgende Voraussetzungen vorliegen:

- Die Gehleistung ist nicht durch andere Faktoren limitiert, wie z. B. eine Gonarthrose oder Polyneuropathie.
- Revaskularisierende Interventionen sind nicht angezeigt.
- Ein Gehtraining ist erfolglos geblieben oder kann nicht durchgeführt werden.
- Eine Nikotinkarenz wird eingehalten.
- Aufgrund der Claudicatio bestehen im Alltag relevante Einschränkungen und selbst moderate Verlängerungen der Gehstrecke können ein Zugewinn an Lebensqualität bedeuten. Davon kann bei maximalen Gehstrecken unter 200 m meist ausgegangen werden.

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

Falls Cilostazol nach 3 Monaten keine Wirkung zeigt, soll die Behandlung abgebrochen werden. Bei Fortsetzen der Behandlung soll der Therapieerfolg dokumentiert und jährlich reevaluiert werden. Eine unkritische lebenslange Dauerbehandlung ist nicht indiziert.

Kosten

Wirkstoff	Dosierung	Tagestherapie- kosten	Jahrestherapie- kosten
Naftidrofuryl	3 x 200 mg	0,76 €	277 €
Cilostazol	2 x 100 mg	2,28 €	830 €

Berechnung auf Basis der größten verfügbaren Packung bzw. Festbetrag
Stand Lauer Taxe 1.10.2009

Andere verschreibungspflichtige durchblutungsfördernde Arzneimittel wie Pentoxifyllin und Buflomedil, welche zur Verlängerung der Gehstrecke bei PAVK zugelassen sind, werden durch die Verordnungseinschränkungen der Anlage III der Arzneimittelrichtlinie erfasst. Ebenfalls für diese Indikation zugelassene, nicht verschreibungspflichtige ginkkohaltige Arzneimittel gelten nicht als Standardtherapie der Claudicatio und bleiben deshalb von der Verordnung ausgeschlossen.

Wirkungen

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 empfohlene Dosis von Cilostazol beträgt zweimal täglich 100 mg. Cilostazol sollte jeweils 30 Minuten vor oder 2 Stunden nach dem Frühstück und dem Abendessen eingenommen werden. Bei Einnahme zu den Mahlzeiten kommt es zu einem Anstieg der maximalen Plasmakonzentration von Cilostazol, was mit einem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen verbunden sein kann.

Cilostazol wird überwiegend hepatisch durch die Isoenzyme CYP3A4 und in geringerem Ausmaß CYP2C19 metabolisiert. Die Metaboliten werden im Urin ausgeschieden. Interaktionen mit Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Erythromycin, Diltiazem, Protonenpumpenhemmer), Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin) und Substraten dieser Isoenzyme (z. B. Lovastatin) sind zu beachten.

Wirksamkeit

Der Zulassung in Europa 2007 und den USA 1999 lagen acht doppelblinde placebokontrollierte Phase-III-Studien über 12 – 24 Wochen zugrunde. Nach Zulassung wurden zwei weitere große Phase IV-Studien beendet (PACE-, CASTLE-Studie).

Die CASTLE-Studie gehörte zu den Auflagen der FDA bei Zulassung und hatte primär das Ziel, eine überhöhte Mortalität unter Cilostazol auszuschließen. Aufgrund hoher Abbruchraten von 55 % und einer geringeren Mortalität als erwartet erreichte sie dieses Ziel nur knapp. Geringere Unterschiede der Mortalität konnten weder belegt noch sicher ausgeschlossen werden. Daten zur Wirksamkeit trägt diese Studie nicht bei.

Von den weiteren neun Studien sind nur diejenigen sechs Studien publiziert, in denen Cilostazol einem Placebo signifikant überlegen war. Angaben zu den anderen drei Studien lassen sich den Beurteilungsberichten der amerikanischen und englischen Zulassungsbehörde entnehmen.

Alle Studien untersuchten die Wirksamkeit von Cilostazol anhand der Veränderung der maximalen Gehstrecke als primären Endpunkt. Eingeschlossen wurden Patienten, deren Gehstrecke aufgrund einer PAVK eingeschränkt war. Patienten mit Ruheschmerzen oder ischämischen Nekrosen wurden ausgeschlossen, ebenso Patienten, deren Mobilität aufgrund anderer Erkrankungen eingeschränkt war. Die Gehstrecken wurden durch Laufbandbelastung bestimmt. Dabei wurden drei unterschiedliche Protokolle für die Laufbandbelastung verwendet. Die Patienten erhielten verblindet über 12 – 24 Wochen Cilostazol oder ein Placebo.

Zu Studienbeginn lagen die durchschnittlichen maximalen Gehstrecken bei 120 bis 279 m. Unter der zugelassenen Standarddosis von 2 x 100 mg Cilostazol betrug die durchschnittlichen Steigerungen der maximalen Gehstrecken gegenüber Placebo bei Studienende minus 2 m bis plus 106 m. Die Medianwerte lagen bei minus 7 m bis 62 m.

Eine Metaanalyse der neun Studien ergab, dass die maximale Gehstrecke bei Studienende unter Cilostazol im Durchschnitt um 42 m länger war als unter Placebo. 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 %).

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

Code	Autor / Akronym	Dauer Wo	n**	Zunahme [m] CLZ – PL		Zunahme [%] CLZ / PL	P
				Mittel	Median		
21-98-213	PACE*	24	449	1	-	3%	0,475
21-96-202	Dawson	24	466	43	24	15%	< 0,001
21-92-202	Beebe	24	280	106	26	31%	< 0,001
21-94-201	Strandness	24	261	59	18	21%	< 0,001
21-94-301	*	24	247	34	8	6%	0,362
21-94-203	Money	16	239	72	62	29%	< 0,001
21-95-201	*	12	142	-2	-7	2%	0,793
21-93-201	Flam	12	189	38	31	13%	0,035
21-90-201	Dawson	16	81	106	27	41%	0,002
gepoolte Analyse***				42		15%	

CLZ: Cilostazol, PL: Placebo

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

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

*** nach Beurteilungsbericht MHRA

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.

In einer Subgruppenanalyse über acht Studien war Cilostazol bei Diabetikern gegenüber Placebo weniger stark wirksam als bei Nicht-Diabetikern.

In drei Studien gab es zusätzlich zu Placebo einen aktiv kontrollierten Behandlungsarm mit Pentoxifyllin. In allen drei Studien war die Wirksamkeit von Pentoxifyllin nicht besser als Placebo. Die beiden größeren Studien, welche darauf angelegt waren, statistisch signifikante Unterschiede zwischen Cilostazol und Pentoxifyllin zu erfassen, ergaben inkonsistente Ergebnisse. Während Dawson et al. einen signifikant stärkeren Behandlungseffekt von Cilostazol gegenüber Pentoxifyllin und Placebo berichtet, zeigten sich in der unveröffentlichten PACE-Studie keine Unterschiede.

Direkt vergleichende Studien zu einem Gehtraining fehlen. 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. Besonders ausgeprägt sind die Effekte eines strukturierten supervidierten Gehtrainings, welches im Vergleich zu einem nicht beaufsichtigten Gehtraining die maximale Gehstrecke um 58 % verlängerte.

Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Andere Phosphodiesterase-III-Hemmer haben bei Patienten mit Herzinsuffizienz arrhythmogene Wirkungen gezeigt und bei oraler Langzeittherapie zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz mit verkürzter Lebenserwartung geführt.

In der einzigen Langzeitstudie, der so genannten CASTLE-Studie, wurde eine Übersterblichkeit unter Cilostazol ausgeschlossen. 1439 Patienten mit intermittierender Claudicatio wurden bis zu 3 Jahren mit Cilostazol oder Placebo behandelt. In der ITT-Analyse traten 49 Todesfälle unter Cilostazol und 52 unter Placebo auf. Aufgrund hoher Abbruchraten und einer geringeren Mortalität als erwartet, erreichte die Studie nicht die notwendige Anzahl Probanden, um geringe Unterschiede der Mortalität sicher auszuschließen. Nach 36 Monaten nahm die Mehrheit der Teilnehmer die Studienmedikation nicht mehr ein (Cilostazol 68 % vs. Placebo 64 %). Das Studienziel, eine Zunahme des Sterberisikos um 75 % auszuschließen, wurde unter Berücksichtigung der Konfidenzintervalle jedoch erreicht (HR 0,94, 95 % KI 0,64 – 1,39).

Da Patienten mit klinisch manifester Herzinsuffizienz von der Teilnahme ausgeschlossen wurden, sind die Langzeitwirkungen bei diesen Patienten unbekannt. Cilostazol ist deshalb bei kongestiver Herzinsuffizienz kontraindiziert. Patienten mit anamnestisch bekannter ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern oder multifokalen ventrikulären Ektopien sowie Patienten mit Verlängerung des QTc-Intervalls dürfen ebenfalls kein Cilostazol einnehmen.

Die hohen Abbruchraten in der CASTLE-Studie traten bei 22,5 % der Patienten unter Cilostazol als Folge unerwünschter Ereignisse auf, die auf die Behandlung zurückgeführt wurden (Placebo 14,9 %). Darunter waren die Inzidenzen von Kopfschmerzen

(2,1 % vs. 0,3 %), Durchfällen (2,8 % vs 0,7 %), Palpitationen (1,1 % vs. 0 %) und peripheren Ödemen (1,1 % vs. 0 %) unter Cilostazol größer als unter Placebo. Hingegen traten Studienabbrüche wegen kardialer Nebenwirkungen in beiden Behandlungsgruppen gleich häufig auf (5,6 % vs. 5,8 %).

Gegenüber Placebo fand sich kein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Blutungen. Allerdings war die Inzidenz in der Subgruppe von Patienten, die gleichzeitig ASS und Clopidogrel einnahmen, erhöht (n = 307, 13,3 % Cilostazol vs. 8,7 % Placebo).

Laut Fachinformation sollen Patienten mit einem Blutungsrisiko (z. B. aktives peptisches Ulkus, hämorrhagischer Schlaganfall innerhalb der letzten 6 Monate, proliferative diabetische Retinopathie, schlecht eingestellte Hypertonie) kein Cilostazol einnehmen. Die Kombination mit anderen Substanzen, welche ebenfalls die Thrombozytenaggregation hemmen, soll mit Vorsicht erfolgen.

Aufgrund der thrombozytenaggregationshemmenden Wirkung von Cilostazol ist bei Operationen ein erhöhtes Blutungsrisiko möglich (auch bei kleineren Eingriffen wie z. B. Zahnextraktion). Es wird daher empfohlen, Cilostazol 5 Tage vor elektiven Eingriffen abzusetzen.

Da Cilostazol überwiegend durch CYP-Enzyme metabolisiert und mit dem Urin ausgeschieden wird, ist es bei Patienten mit mittelschweren bis schweren Leberfunktionsstörungen oder einer Kreatininclearance von ≤ 25 ml/min kontraindiziert. Vielfältige Interaktionsmöglichkeiten mit anderen Arzneimitteln sind zu bedenken. Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Cilostazol mit Inhibitoren und Induktoren von CYP3A4 bzw. CYP2C19 oder mit CYP3A4-Substraten. So können Inhibitoren der CYP3A4 (z. B. manche Makrolide, Azol-Antimykotika, Protease-Inhibitoren) oder der CYP2C19 (z. B. Protonenpumpenhemmer) die pharmakologische Gesamtkomplexität von Cilostazol um 32 % bzw. 42 % erhöhen und die unerwünschten Wirkungen von Cilostazol verstärken.

Es hat selten oder sehr selten Berichte über Blutbildveränderungen einschließlich Thrombozytopenie, Leukopenie, Agranulozytose, Panzytopenie und aplastischer Anämie gegeben. Die meisten Patienten erholten sich nach Absetzen von Cilostazol. Jedoch verliefen einige Fälle von Panzytopenie und aplastischer Anämie tödlich.

- II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Berlin, den 17. Dezember 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

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

Vom 17. Dezember 2009

Inhaltsverzeichnis

1.	Rechtsgrundlagen	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
3.	Verfahrensablauf	3
4.	Bewertungsverfahren	5
4.1	Bewertungsgrundlage	5
4.2	Bewertungsentscheidung	8

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 zum jeweiligen Apothekenabgabepreis und damit zur Wirtschaftlichkeit der Verordnung ergibt. Nach § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V können nach Absatz 1 Satz 2 Nr. 6 auch Therapiehinweise zu Arzneimitteln außerhalb von Zusammenstellungen nach Abs. 2 Satz 1 (sogenannte Preisvergleichsliste) gegeben werden; die Sätze 3 und 4 sowie Absatz 1 Satz 1 dritter Halbsatz 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:

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

3. Verfahrensablauf

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

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 (§ 10 Abs. 2, 1. Kapitel Verfahrensordnung G-BA).

Gemäß § 92 Abs. 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 Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Am Hofgarten 5	53113 Bonn
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	Am Gaenslehen 4 - 6	83451 Piding
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Ubirstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e.V.	Saarbrücker Str. 7	10405 Berlin

Organisation	Straße	Ort
Gesellschaft für Phytotherapie e.V.	Oranienburger Chaussee 25	13465 Berlin
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Roggenstraße 82	70794 Filders- tadt
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

Darüberhinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Als Frist zur Stellungnahme wird ein Zeitraum von 4 Wochen vorgeschlagen.

Berlin, den 17. Dezember 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hess

4. Bewertungsverfahren

4.1 Bewertungsgrundlage

Zur Erfassung der relevanten Studien zur Bewertung des Nutzens wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt.

Die Suche wurde wie folgt durchgeführt:

Datenbanken: MEDLINE

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

Datum: 14.09.2009

Suchstrategie:

Schritt	Treffer
=>8 #7 NOT Review Limits: Humans	(38)
=> 7 #5 AND trial Limits: Humans	(76)
=> 6 #5 AND trial	(76)
=> 5 (#4) AND (#1)	(186)
=> 4 (#3) OR (#2)	(21077)
=> 3 peripheral and arterial and disease	(13634)
=> 2 claudication or claudicatio	(9122)
=> 1 cilostazol	(686)

Datenbanken: CCTR, EMBASE, Ovid MEDLINE(R)

Anbieter: DIMDI

Datum: 01.09.2009

Suchstrategie:

- 1 cilostazol?.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tn, dm, mf, nm] (2266)
- 2 peripheral arterial disease.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tn, dm, mf, nm] (6328)
- 3 claudication intermittens.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tn, dm, mf, nm] (18)
- 4 claudication intermittent.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tn, dm, mf, nm] (11)
- 5 4 or 3 or 2 (6352)
- 6 1 and 5 (305)
- 7 (trial or study).mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tn, dm, mf, nm] (8407355)
- 8 6 and 7 (191)
- 9 8 not review?.mp. [mp=ti, ot, ab, sh, hw, kw, tn, dm, mf, nm] (80)
- 10 remove duplicates from 9 (58)
- 11 from 10 keep 1-58 (58)

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 § 7 Abs. 2 (4. Kapitel Verfahrensordnung G-BA), 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 Gesamtmortalität Vaskulär bedingte Morbidität Vaskulär bedingte Mortalität gesundheitsbezogene Lebensqualität	Keine klinischen Endpunkte z.B. Veränderungen von Laborbefunden wie Blutungszeit, Lipidwerte

Sprache	
Englisch, deutsch	andere

Der Unterausschuss hat die so gefundenen Unterlagen hinsichtlich ihrer Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität geprüft.

Die Literatursuche ergab zunächst zehn randomisierte, kontrollierte, klinische Studien, welche die vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten. Zwei dieser Publikationen wurden nach Bewertung der Vollpublikation von der Auswahl ausgeschlossen. Soga et al. 2009 führten eine unverblindete Therapiestudie in einer nicht zugelassenen Indikation durch und Hobbs et al. 2007 untersuchten vorrangig laborchemische Veränderungen. Die übrigen 8 Studien wurden mittels eines standardisierten Datenextraktionsbogens bewertet. Dabei wurden (gemäß § 7 Abs. 1, 4. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA) auch Angaben aus den Beurteilungsberichten der Zulassungsbehörden (FDA, MHRA) berücksichtigt.

Die Literaturübersicht des Therapiehinweises enthält sowohl zitierte als auch generell als Entscheidungsgrundlage berücksichtigte Literatur wie z. B. aktuelle evidenzbasierte Leitlinien zur Therapie der PAVK. Die Synthese der Bewertung der wissenschaftlichen Kenntnisse (Aussagekraft, Konsistenz der Ergebnisse und Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext) sind im Therapiehinweis abgebildet.

4.2 Bewertungsentscheidung

Der Unterausschuss hat die Unterlagen gemäß § 7 Abs. 5 (Kapitel 4 der Verfahrensordnung) bewertet und in dem Therapiehinweis zu Cilostazol umgesetzt:

☒ **Zugelassene Anwendungsgebiete**

Cilostazol ist seit 2007 in Deutschland zugelassen zur Verlängerung der maximalen und schmerzfreien Gehstrecke bei Patienten mit Claudicatio intermittens, die keinen Ruheschmerz und keine Anzeichen von peripheren Gewebsnekrosen haben (periphere arterielle Verschlusskrankheit Fontaine Stadium II).(1) Der Phosphodiesterase-III-Hemmer wurde bereits 1988 in Japan und 1999 in den USA zugelassen.

☒ **Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise**

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.(2) Die Prognose der Patienten wird entscheidend durch eine deutlich erhöhte kardio- und cerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität bestimmt. Sie gelten diesbezüglich als Hochrisikopatienten.(2, 3, 4, 21, 22)

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 Vermeidung von Amputationen sowie die Verbesserung der Gehleistung und Verringerung schmerzhafter Symptome.(5)

Therapie der Wahl zur Verbesserung der Gehleistung ist ein Gehtraining, welches im Mittel zu einer Verlängerung der maximalen Gehstrecke um 113 m führt.(6) Dabei sind strukturierte, beaufsichtigte Übungsprogramme am wirksamsten.(7)

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.(2, 3, 5, 8, 21, 22)

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.

Cilostazol führt gegenüber Placebo durchschnittlich zu einer moderaten Verlängerung der maximalen Gehstrecke um 15 % (95 % KI: 11 % – 19 %), entsprechend ca. 42 m.(9) Dabei ist das individuelle Ansprechen sehr variabel. Die überwiegende Mehrheit der Patienten erfährt nach Abzug des Placeboeffektes nur eine geringe oder keine Steigerung der Gehleistung.

Nur bei ausgewählten Patienten kann ein medikamentöser Therapieversuch wirtschaftlich sein, wenn kumulativ folgende Voraussetzungen vorliegen:

- Die Gehleistung ist nicht durch andere Faktoren limitiert, wie z. B. eine Gonarthrose oder Polyneuropathie.
- Revaskularisierende Interventionen sind nicht angezeigt.
- Ein Gehtraining ist erfolglos geblieben oder kann nicht durchgeführt werden.
- Eine Nikotinkarenz wird eingehalten.
- Aufgrund der Claudicatio bestehen im Alltag relevante Einschränkungen und selbst moderate Verlängerungen der Gehstrecke können ein Zugewinn an Lebensqualität bedeuten. Davon kann bei maximalen Gehstrecken unter 200 m meist ausgegangen werden.

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

Falls Cilostazol nach 3 Monaten keine Wirkung zeigt, soll die Behandlung abgebrochen werden.(2) Bei Fortsetzen der Behandlung soll der Therapieerfolg dokumentiert und jährlich reevaluiert werden. Eine unkritische lebenslange Dauerbehandlung ist nicht indiziert.

☒ Kosten

Wirkstoff	Dosierung	Tagestherapie- kosten	Jahrestherapie- kosten
Naftidrofuryl	3 x 200 mg	0,76 €	277 €
Cilostazol	2 x 100 mg	2,28 €	830 €

Berechnung auf Basis der größten verfügbaren Packung bzw. Festbetrag
Stand Lauer Taxe 1.10.2009

Andere verschreibungspflichtige durchblutungsfördernde Arzneimittel wie Pentoxifyllin und Buflomedil, welche zur Verlängerung der Gehstrecke bei PAVK zugelassen sind, werden durch die Verordnungseinschränkungen der Anlage III der Arzneimittelrichtlinie erfasst. Ebenfalls für diese Indikation zugelassene, nicht verschreibungspflichtige gingkohaltige Arzneimittel gelten nicht als Standardtherapie der Claudicatio und bleiben deshalb von der Verordnung ausgeschlossen.

☒ Wirkungen

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.(1)

Die empfohlene Dosis von Cilostazol beträgt zweimal täglich 100 mg. Cilostazol sollte jeweils 30 Minuten vor oder 2 Stunden nach dem Frühstück und dem Abendessen eingenommen werden. Bei Einnahme zu den Mahlzeiten kommt es

zu einem Anstieg der maximalen Plasmakonzentration von Cilostazol, was mit einem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen verbunden sein kann.(1)

Cilostazol wird überwiegend hepatisch durch die Isoenzyme CYP3A4 und in geringerem Ausmaß CYP2C19 metabolisiert. Die Metaboliten werden im Urin ausgeschieden. Interaktionen mit Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Erythromycin, Diltiazem, Protonenpumpenhemmer), Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin) und Substraten dieser Isoenzyme (z. B. Lovastatin) sind zu beachten.(1)

Wirksamkeit

Der Zulassung in Europa 2007 und den USA 1999 lagen acht doppelblinde placebokontrollierte Phase-III-Studien über 12 – 24 Wochen zugrunde. Nach Zulassung wurden zwei weitere große Phase IV-Studien beendet (PACE-, CASTLE-Studie).(9)

Die CASTLE-Studie gehörte zu den Auflagen der FDA bei Zulassung und hatte primär das Ziel, eine überhöhte Mortalität unter Cilostazol auszuschließen.(11) Aufgrund hoher Abbruchraten von 55 % und einer geringeren Mortalität als erwartet erreichte sie dieses Ziel nur knapp. Geringere Unterschiede der Mortalität konnten weder belegt noch sicher ausgeschlossen werden.(10) Daten zur Wirksamkeit trägt diese Studie nicht bei.

Von den weiteren neun Studien sind nur diejenigen sechs Studien publiziert, in denen Cilostazol einem Placebo signifikant überlegen war.(12, 13, 14, 15, 16, 17) Angaben zu den anderen drei Studien lassen sich den Beurteilungsberichten der amerikanischen und englischen Zulassungsbehörde entnehmen.(9, 11)

Alle Studien untersuchten die Wirksamkeit von Cilostazol anhand der Veränderung der maximalen Gehstrecke als primären Endpunkt. Eingeschlossen wurden Patienten, deren Gehstrecke aufgrund einer PAVK eingeschränkt war. Patienten mit Ruheschmerzen oder ischämischen Nekrosen wurden ausgeschlossen, ebenso Patienten, deren Mobilität aufgrund anderer Erkrankungen eingeschränkt

war. Die Gehstrecken wurden durch Laufbandbelastung bestimmt. Dabei wurden drei unterschiedliche Protokolle für die Laufbandbelastung verwendet. Die Patienten erhielten verblindet über 12 – 24 Wochen Cilostazol oder ein Placebo.

Zu Studienbeginn lagen die durchschnittlichen maximalen Gehstrecken bei 120 bis 279 m. Unter der zugelassenen Standarddosis von 2 x 100 mg Cilostazol betrugen die durchschnittlichen Steigerungen der maximalen Gehstrecken gegenüber Placebo bei Studienende minus 2 m bis plus 106 m. Die Medianwerte lagen bei minus 7 m bis 62 m.

Eine Metaanalyse der neun Studien ergab, dass die maximale Gehstrecke bei Studienende unter Cilostazol im Durchschnitt um 42 m länger war als unter Placebo. 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 %).

Zunahme der Maximalen Gehstrecke unter Cilostazol 2 x 100mg in Studien

Code	Autor / Akronym	Dauer Wo	n**	Zunahme [m]		Zunahme [%]	p
				CLZ - PL Mittel	CLZ - PL Median	CLZ / PL	
21-98-213	PACE*	24	449	1	-	3%	0,475
21-96-202	Dawson	24	466	43	24	15%	< 0,001
21-92-202	Beebe	24	280	106	26	31%	< 0,001
21-94-201	Strandness	24	261	59	18	21%	< 0,001
21-94-301	*	24	247	34	8	6%	0,362
21-94-203	Money	16	239	72	62	29%	< 0,001
21-95-201	*	12	142	-2	-7	2%	0,793
21-93-201	Elam	12	189	38	31	13%	0,035
21-90-201	Dawson	16	81	106	27	41%	0,002
gepoolte Analyse***				42		15%	

CLZ: Cilostazol, PL: Placebo

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

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

*** nach Beurteilungsbericht MHRA

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.

In einer Subgruppenanalyse über acht Studien war Cilostazol bei Diabetikern gegenüber Placebo weniger stark wirksam als bei Nicht-Diabetikern.(9, 18)

In drei Studien gab es zusätzlich zu Placebo einen aktiv kontrollierten Behandlungsarm mit Pentoxifyllin.(9, 15) In allen drei Studien war die Wirksamkeit von Pentoxifyllin nicht besser als Placebo. Die beiden größeren Studien, welche darauf angelegt waren, statistisch signifikante Unterschiede zwischen Cilostazol und Pentoxifyllin zu erfassen, ergaben inkonsistente Ergebnisse. Während Dawson et al. einen signifikant stärkeren Behandlungseffekt von Cilostazol gegenüber Pentoxifyllin und Placebo berichtet, zeigten sich in der unveröffentlichten PACE-Studie keine Unterschiede.

Direkt vergleichende Studien zu einem Gehtraining fehlen. 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.(6) Besonders ausgeprägt sind die Effekte eines strukturierten supervidierten Gehtrainings, welches im Vergleich zu einem nicht beaufsichtigten Gehtraining die maximale Gehstrecke um 58 % verlängerte.(7)

Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Andere Phosphodiesterase-III-Hemmer haben bei Patienten mit Herzinsuffizienz arrhythmogene Wirkungen gezeigt und bei oraler Langzeittherapie zu einer Ver-

schlechterung der Herzinsuffizienz mit verkürzter Lebenserwartung geführt.(11, 19)

In der einzigen Langzeitstudie, der so genannten CASTLE-Studie, wurde eine Übersterblichkeit unter Cilostazol ausgeschlossen. 1439 Patienten mit intermittierender Claudicatio wurden bis zu 3 Jahren mit Cilostazol oder Placebo behandelt. In der ITT-Analyse traten 49 Todesfälle unter Cilostazol und 52 unter Placebo auf. Aufgrund hoher Abbruchraten und einer geringeren Mortalität als erwartet, erreichte die Studie nicht die notwendige Anzahl Probanden, um geringe Unterschiede der Mortalität sicher auszuschließen. Nach 36 Monaten nahm die Mehrheit der Teilnehmer die Studienmedikation nicht mehr ein (Cilostazol 68 % vs. Placebo 64 %). Das Studienziel, eine Zunahme des Sterberisikos um 75 % auszuschließen, wurde unter Berücksichtigung der Konfidenzintervalle jedoch erreicht (HR 0,94, 95 % KI 0,64 – 1,39).(10)

Da Patienten mit klinisch manifester Herzinsuffizienz von der Teilnahme ausgeschlossen wurden, sind die Langzeitwirkungen bei diesen Patienten unbekannt. Cilostazol ist deshalb bei kongestiver Herzinsuffizienz kontraindiziert. Patienten mit anamnestisch bekannter ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern oder multifokalen ventrikulären Ektopien sowie Patienten mit Verlängerung des QTc-Intervalls dürfen ebenfalls kein Cilostazol einnehmen.(1)

Die hohen Abbruchraten in der CASTLE-Studie traten bei 22,5 % der Patienten unter Cilostazol als Folge unerwünschter Ereignisse auf, die auf die Behandlung zurückgeführt wurden (Placebo 14,9 %). Darunter waren die Inzidenzen von Kopfschmerzen (2,1 % vs. 0,3 %), Durchfällen (2,8 % vs. 0,7 %), Palpitationen (1,1 % vs. 0 %) und peripheren Ödemen (1,1 % vs. 0 %) unter Cilostazol größer als unter Placebo. Hingegen traten Studienabbrüche wegen kardialer Nebenwirkungen in beiden Behandlungsgruppen gleich häufig auf (5,6 % vs. 5,8 %).(10)

Gegenüber Placebo fand sich kein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Blutungen. Allerdings war die Inzidenz in der Subgruppe von Patienten, die gleichzeitig ASS und Clopidogrel einnahmen, erhöht (n = 307, 13,3 % Cilostazol vs. 8,7 % Placebo).(9)

Laut Fachinformation sollen Patienten mit einem Blutungsrisiko (z. B. aktives peptisches Ulkus, hämorrhagischer Schlaganfall innerhalb der letzten 6 Monate, proliferative diabetische Retinopathie, schlecht eingestellte Hypertonie) kein Cilostazol einnehmen. Die Kombination mit anderen Substanzen, welche ebenfalls die Thrombozytenaggregation hemmen, soll mit Vorsicht erfolgen.

Aufgrund der thrombozytenaggregationshemmenden Wirkung von Cilostazol ist bei Operationen ein erhöhtes Blutungsrisiko möglich (auch bei kleineren Eingriffen wie z. B. Zahnextraktion). Es wird daher empfohlen, Cilostazol 5 Tage vor elektiven Eingriffen abzusetzen.(1)

Da Cilostazol überwiegend durch CYP-Enzyme metabolisiert und mit dem Urin ausgeschieden wird, ist es bei Patienten mit mittelschweren bis schweren Leberfunktionsstörungen oder einer Kreatininclearance von ≤ 25 ml/min kontraindiziert. Vielfältige Interaktionsmöglichkeiten mit anderen Arzneimitteln sind zu bedenken. Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Cilostazol mit Inhibitoren und Induktoren von CYP3A4 bzw. CYP2C19 oder mit CYP3A4-Substraten. So können Inhibitoren der CYP3A4 (z. B. manche Makrolide, Azol-Antimykotika, Protease-Inhibitoren) oder der CYP2C19 (z. B. Protonenpumpenhemmer) die pharmakologische Gesamtaktivität von Cilostazol um 32 % bzw. 42 % erhöhen und die unerwünschten Wirkungen von Cilostazol verstärken.(1)

Es hat selten oder sehr selten Berichte über Blutbildveränderungen einschließlich Thrombozytopenie, Leukopenie, Agranulozytose, Panzytopenie und aplastischer Anämie gegeben. Die meisten Patienten erholten sich nach Absetzen von Cilostazol. Jedoch verliefen einige Fälle von Panzytopenie und aplastischer Anämie tödlich.(1)

Literatur zur Erstellung des Therapiehinweises¹

1. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale der Arzneimittel/SPC) PLETAL, Stand November 2008, www.pletal.de/fachkreise/Fachinformationen.htm [15.9.09]
2. 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 [15.9.09]
3. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007; 45 (Suppl S): S5-67. [15.9.09]
4. Sobel, M; Verhaeghe R, Antithrombotic Therapy for Peripheral Artery Occlusive Disease, American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition), *Chest* 2008; 133 (Suppl S): 815S-843S, www.chestjournal.org/content/133/6_suppl/815S.full.htm [15.9.2009]
5. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, Unterrichtsmaterial der AkdÄ zu den Therapieempfehlungen der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK), überarbeitet im Mai 2009, www.akdae.de/35/30/UM-pAVK-Praesentation.pdf [15.9.2009]
6. Watson L, Ellis B, Leng GC, Exercise for intermittent claudication, *Cochrane Database Syst Rev* 2008 (4): CD000990. DOI: 10.1002/14651858.CD000990.pub2.
7. Bendermacher BL, Willigendael EM, Teijink JA, Prins MH, Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006 (2): CD005263
8. De Backer TL, Vander Stichele R, Lehert P, Van Bortel L., Naftidrofuryl for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(2):CD001368
9. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, Public Assessment Report, Mutual Recognition Procedure, PLETAL 100MG TABLETS, PLETAL 50MG TABLETS, UK/H/0292/001-2/E03, UK Licence No: PL 11515/0001-2, www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-a/documents/websiteresources/con020797.pdf [16.9.2009]
10. Hiatt WR, Money SR, Brass EP, Long-term safety of cilostazol in patients with peripheral artery disease: the CASTLE study (Cilostazol: A Study in Long-term Effects), *J Vasc Surg.* 2008;47:330-336.

¹ Die Literaturübersicht enthält sowohl zitierte als auch generell als Entscheidungsgrundlage berücksichtigte Literatur.

11. Food and Drug Administration (FDA), Label and Approval History NDA 020863, Pletal, www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label.ApprovalHistory#apphist [16.9.2009]
12. Dawson DL, Cutler BS, Meissner MH, Strandness DE Jr. Cilostazol has beneficial effects in treatment of intermittent claudication: results from a multicenter, randomized, prospective, double-blind trial. *Circulation* 1998;98:678–86.
13. Money SR, Herd JA, Isaacsohn JL, et al. Effect of cilostazol on walking distances in patients with intermittent claudication caused by peripheral vascular disease. *J Vasc Surg* 1998; 27:267–74.
14. Beebe HG, Dawson DL, Cutler BS, et al. A new pharmacological treatment for intermittent claudication: results of a randomized, multicenter trial. *Arch Intern Med* 1999;159:2041–50.
15. Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR, et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *Am J Med* 2000;109: 523–30.
16. Strandness DE Jr., Dalman RL, Panian S, et al. Effect of cilostazol in patients with intermittent claudication: a randomized, doubleblind, placebo-controlled study. *Vasc Endovascular Surg* 2002;36:83–91.
17. Elam MB, Heckman J, Crouse JR, Hunninghake DB, Herd JA, Davidson M, Gordon IL, Bortey EB, Forbes WP, Effect of the novel antiplatelet agent cilostazol on plasma lipoproteins in patients with intermittent claudication. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998 Dec;18(12):1942-7.
18. Rendell M, Cariski AT, Hittel N, Zhang P, Cilostazol treatment of claudication in diabetic patients, *Curr Med Res Opin.* 2002;18(8):479-87
19. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:1468-1475
20. Regensteiner JG, Ware JE Jr., McCarthy WJ, et al. Effect of cilostazol on treadmill walking, community-based walking ability, and health-related quality of life in patients with intermittent claudication due to peripheral arterial disease: meta-analysis of six randomized controlled trials. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1939–46
21. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Diagnosis and management of peripheral arterial disease, A national clinical guideline, ISBN 1 899893 54 7, First published 2006, www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/89/index.html [16.9.2009]
22. Hirsch AT et al., Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic): ACC/AHA 2005 Guidelines for the Management of Patients With Peripheral, *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47: 1239-1312, <http://content.onlinejacc.org/cgi/content/full/47/6/1239> [16.09.2009]

2. Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

Stellungnahmeberechtigte Organisation:	Eingangsdatum
Otsuka Frankfurt Research Institute GmbH/ Schwarz Pharma Deutschland GmbH (UCB-Gruppe)	22. Februar 2010

3. Auswertung der Stellungnahmen

Bewertung der eingegangenen Stellungnahmen zur Änderung der AMR: Ergänzung der Anlage IV um den Therapiehinweis zu Cilostazol.

3.1. Stellungnahme Otsuka Frankfurt Research Institute GmbH/ Schwarz Pharma Deutschland GmbH (UCB-Gruppe)

Die wesentlichen Einwände lauten:

- Falsche und damit unzulässige Interpretation von Studienergebnissen zur Wirksamkeit von Cilostazol bei PAVK
- Fehlende Berücksichtigung zusätzlicher und für die PAVK-Patienten essentieller Therapie-Effekte von Cilostazol, insbesondere die Steigerung der Lebensqualität
- Fehlende Berücksichtigung von anerkannten evidenzbasierten Therapie-Leitlinien (international und national) bzw. zahlreiche Abweichungen zu Therapie-Empfehlungen der Fachgesellschaften
- Die Wirkstoffe Cilostazol und Naftidrofuryl sind nicht als therapeutisch identisch anzusehen, daher muss für jeden Patienten individuell der geeignete Wirkstoff ausgewählt werden.

Im Einzelnen werden nachfolgende Einwände vorgebracht:

1. Einwand: Behandlungseffekt von Cilostazol auf die Gehstrecke

Die Protokolle sämtlicher Phase III/IV Cilostazol-Studien sahen vor, anstelle der absoluten, in Metern gemessenen Gehstrecken die Logarithmuswerte der Gehstrecken zur statistischen Analyse zu verwenden. Eine auf Logarithmuswerten basierende Auswertung wurde in erster Linie 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 gegenüber Placebo wurde dabei als anti-log der Differenzen der Quotienten der geometrischen Mittelwerte der logarithmierten Gehstreckenzunahmen unter Cilostazol und unter Placebo dargestellt. Der so ermittelte Behandlungseffekt ist eine rein mathematische, nicht an-

schauliche Größe, die nicht als Zunahme oder prozentuale Zunahme von Gehstrecken gedeutet werden kann.

Cilostazol führt in der ‚gepoolten‘ Individual Patient Data (IPD)-Metaanalyse über alle neun Phase III/IV Studien zu einem Behandlungseffekt (berechnet wie oben erwähnt) von 1.15 [95% CI: 1.11 – 1.19] gegenüber Placebo. Dieser Behandlungseffekt von 1.15 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 tatsächliche prozentuale Zunahme der maximalen Gehstrecke unter Cilostazol-Behandlung etwa 100% relativ zur Placebozunahme.

Eine detaillierte Erläuterung dieses Sachverhalts kann einem Antwortdokument (OFRI 2008) entnommen werden, das im Rahmen der letzten Aktualisierung der Fachinformation den beteiligten Behörden vorgelegt wurde. Auf der Basis dieses Dokuments wurde die entsprechende Korrektur der ursprünglichen Fachinformation (5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften) 2008 von den beteiligten Behörden beurteilt und akzeptiert (Fachinformation Pletal). Der aktuelle Wortlaut in Abschnitt 5.1. der Fachinformation lautet entsprechend: *„Eine auf gewichteten mittleren Unterschieden basierende Meta-Analyse über die 9 Studien zeigte, dass es eine signifikante absolute Post-Baseline-Zunahme der maximalen Gehstrecke (ACD) von 42 m für Cilostazol 100 mg b.i.d. bezogen auf die Zunahme unter Placebo gab. Dies entspricht einer relativen Verbesserung von 100% gegenüber Placebo.“*

Bewertung:

Aussage im Therapiehinweis:

„Cilostazol führt gegenüber Placebo durchschnittlich zu einer moderaten Verlängerung der maximalen Gehstrecke um 15 % (95 % KI: 11 % – 19 %), entsprechend ca. 42 m. Dabei ist das individuelle Ansprechen sehr variabel. Die überwiegende Mehrheit der Patienten erfährt nach Abzug des Placeboeffektes nur eine geringe oder keine Steigerung der Gehleistung.“

Der Behandlungseffekt wurde in der zugrundeliegenden Metaanalyse, welche mittlerweile von Pande 2010² publiziert wurde, aus den logarithmierten Quotienten der

² Pande, R. L., Hiatt, W. R., Zhang, P., Hittel, N., and Creager, M. A. A pooled analysis of the durability and predictors of treatment response of cilostazol in patients with intermittent claudication. *Vascular Medicine* 2010; 15 181-188.

Gehstrecken (Studienende/Baseline) der einzelnen Patienten errechnet. Der in dieser Individual Patient Data (IPD)-Metaanalyse präsentierte Wert von 1,15 besagt, dass das geometrische Mittel der Quotienten der Gehstrecke zu Studienende zur Gehstrecke zu Baseline in der Cilostazol-Gruppe um 15 % größer ist als in der Placebo-Gruppe. Es ist mathematisch korrekt, dass dies deskriptiv nicht mit einer mittleren Gehstreckenverbesserung um 15 % gleich gesetzt werden kann. Das Ergebnis kann nur als ein im obigen Sinne definierter Behandlungseffekt von 15 % beschrieben werden, dessen wahrer Wert mit 95 prozentiger Wahrscheinlichkeit zwischen 11 % und 19 % liegt Insofern ist dem Stellungnehmer zuzustimmen.

Verwendet man die nicht logarithmierten Post-Baseline-Gehstreckendifferenzen, so ergibt eine Metaanalyse der gewichteten Mittelwerte aus neun Studien eine placebokorrigierte Zunahme der Gehstrecke um 42,1 m, deren wahrer Wert bei Annahme eines auf zufälligen Effekten basierenden Modells mit 95 prozentiger Wahrscheinlichkeit zwischen 20,7 und 63,5 m liegt (Pande 2010).

Die vom Stellungnehmer zitierte Aussage der aktualisierten Fachinformation vom November 2008 ist missverständlich. Sie basiert darauf, dass sich aus der Metaanalyse der gewichteten arithmetischen Mittelwerte eine Gehstreckenverlängerung unter Cilostazol von durchschnittlich 84 m und unter Placebo von durchschnittlich 42 m ergibt. *„Dies entspricht einer relativen Verbesserung von 100 % gegenüber Placebo.“* Dies könnte fälschlich als Verbesserung von 100 % gegenüber Baseline interpretiert werden. Die vom Stellungnehmer gewünschte alternative Formulierung: *„Der Behandlungseffekt nach Abzug des Placeboeffektes entsprach einer Zunahme der maximalen Gehstrecke um 100 %“* ist nicht korrekt und bestätigt diese Befürchtung.

Beschluss

Cilostazol führt gegenüber Placebo zu einer signifikanten Verbesserung der Gehleistung durchschnittlich zu einer moderaten Verlängerung der maximalen Gehstrecke um 15 % (95 % KI: 11 % – 19 %), entsprechend ca. 42 m. 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.

2. Einwand: Bedeutung von Ergebnissen auf dem Laufband

Wenn bei Cilostazol von einer Zunahme, z.B. der maximalen Gehstrecke von 42 Metern gegenüber Placebo gesprochen wird, dann gilt es zu bedenken, dass in allen Cilostazol-Studien diese Zunahme auf dem Laufband mit konstanten bzw. variablen Steigungsstufen erzielt wurde. Je nach Art des Laufbandes (feste Steigung von 12% oder variable Steigung mit 0% beginnend und um 3.5% Steigung alle 3 Minuten) entspricht die Gehstrecke auf dem Laufband der 2 – 3 fachen Gehstrecke auf der Ebene (Fahrig 1999). Lässt man diesen Zusammenhang unbeachtet, so wird man der tatsächlichen durch Cilostazol-Behandlung zu erreichenden klinisch relevanten Gehstreckenverlängerung des Patienten im Alltag nicht gerecht.

Bewertung:

Fahrig 1999 hat bei 45 Patienten mit einer Claudicatio intermittens die Bestimmung der schmerzfreien Gehstrecke mittels Laufbandtest bei 12 % Steigung und 3 km/h verglichen mit der Gehstrecke bei 112 Schritten/Min auf der Ebene und der Gehstrecke auf der Ebene bei individuell frei gewähltem Tempo. Die Autoren finden signifikante Korrelationen der Ergebnisse und berichten, dass bei schmerzfreier Gehstrecke von unter 50 m auf dem Laufband die Gehstrecke auf der Ebene bei freier Tempowahl das ca. Dreifache beträgt.

Dabei wird die Bedeutung dieses Zusammenhanges bei längerer Gehstrecke auf dem Laufband geringer. Bei schmerzfreien Gehstrecken von 100 – 200 m auf dem Laufband entspreche dies im Alltag dem 2 bis 1,5 fachen. Entsprechende Aussagen zur absoluten Gehstrecke werden in der Studie nicht gemacht.

Diese kleine Studie kann als Hinweis verstanden werden, dass auf dem Laufband bestimmte Gehstrecken im Alltag längere Gehstrecken entsprechen können.

In den Cilostazol Studien werden mittlere absolute Gehstrecken von 195 – 350 m unter Cilostazol gegenüber 141 – 304 m unter Placebo erreicht. Es ist unklar, wie die Erkenntnisse von Fahrig 1999 auf diese Ergebnisse übertragen werden könnten. Den Bedenken des Stellungnehmers kann aber in soweit Rechnung getragen werden, dass an entsprechender Stelle im Text ergänzt wird, dass es sich um Ergebnisse von Laufbandtests handelt.

Beschluss

s. auch Punkt 1:

Cilostazol führt gegenüber Placebo zu einer signifikanten Zunahme der Gehleistung durchschnittlich zu einer moderaten Verlängerung der maximalen Gehstrecke um 15 % (95 % KI: 11 % – 19 %), entsprechend ca. 42 m. 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.

3. Einwand: Vergleich mit Trainingseffekten

Darüber hinaus sind Vergleiche zwischen Studien, in denen absolute Gehstreckenänderungen bei Laufbandtests ermittelt wurden, nur dann sinnvoll, wenn die beobachteten Änderungen unter identischen Bedingungen, zumindest bei gleicher Laufbandsteigung und Laufgeschwindigkeit, erzielt wurden.

Die zitierte Metaanalyse zu überwachtem Trainingsprogramm (Watson 2008) erfüllt diese Anforderung nicht. Eine Reihe der zitierten Studien ermittelte die Gehstrecke z.B. auf dem Laufband ohne Steigung. 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 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 nicht im Einklang mit den Regeln der evidenzbasierten Medizin.

Zudem ist zu betonen, dass auch die o.g. Metaanalyse, mit der die Gehstreckenverlängerung von 113 m belegt wird, anfechtbar ist. In dieser Metaanalyse ist die Studie mit der weitaus größten Patientenzahl und einem gegenüber Placebo negativen Ausgang (Gelin 2001, n= 149) 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 Metaanalyse keine Erläuterungen.

Bewertung:

Aussage im Therapiehinweis:

Therapie der Wahl zur Verbesserung der Gehleistung ist ein Gehtraining, welches im Mittel zu einer Verlängerung der maximalen Gehstrecke um 113 m führt (6). Dabei sind strukturierte, beaufsichtigte Übungsprogramme am wirksamsten (7).

Die Metaanalyse von Watson 2008 wertet 22 randomisierte, kontrollierte Studien bei Patienten mit symptomatischer intermittierender Claudicatio aus, die ein Gehtraining mit anderen Behandlungen (medikamentös, übliche Standardtherapie, Placebo, chirurgische Therapie) verglichen. Es wurden nur Studien mit Ergebnissen zu den Endpunkten maximale oder schmerzfreie Gehstrecke berücksichtigt. Dabei wurden Studien, die verschiedene Übungsprotokolle und Laufbandprotokolle genutzt haben, eingeschlossen. Die Studien wurden anhand des Jadad score von zwei Reviewern bewertet. Bei Unklarheiten wurde Rücksprache mit den Autoren gehalten.

Die Tabelle zeigt eine Übersicht der Ergebnisse der vergleichenden Studien mit Standardtherapie/Placebo.

Comparison 1. Exercise regimen compared with placebo/usual care

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Maximal walking time (minutes)	7	255	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	5.12 [4.51, 5.72]
1.1 Usual care	6	241	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	5.12 [4.51, 5.72]
1.2 Placebo	1	14	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	5.13 [0.80, 9.46]
2 Pain free walking time (minutes)	3	150	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	2.91 [2.51, 3.31]
3 Ankle brachial pressure index	7	228	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-0.01 [-0.05, 0.04]
4 Peak exercise calf blood flow (ml/100 ml/min)	4	103	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	0.94 [-0.81, 2.69]
4.1 Usual care	2	71	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	2.83 [0.18, 5.49]
4.2 Placebo	2	32	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-0.52 [-2.85, 1.82]
5 Pain free walking distance (m)	6	322	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	82.19 [71.73, 92.65]
6 Maximum walking distance (m)	6	391	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	113.20 [94.96, 131.43]
7 Amputation	1		Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	Totals not selected
8 Mortality	1		Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	Totals not selected

Sowohl hinsichtlich der maximalen und der schmerzfreien Gehstrecke in Metern als auch in Minuten zeigen sich bei allen Vergleichen signifikante Effekte. Zitiert wird im Entwurf des Therapiehinweises das Ergebnis zur maximalen Gehstreckenverbesserung in Metern mit der größten Anzahl eingeschlossener Patienten (n=391) aus sechs Studien: 113,2 m; 95 % KI: 94,96 bis 131,43 m bei Anwendung eines Modells mit festen Effekten. Die Autoren stellen fest, dass bei dieser Analyse eine signifikante Heterogenität auffällt ($\text{Chi}^2 = 56,12$, $\text{df} = 5$ ($P < 0.00001$); $I^2 = 91\%$). Bei dem Modell mit festen Effekten wird bei der Gewichtung der Studien angenommen, dass alle Studien einer Population entstammen und den beobachteten Effektstärken eine Populationseffektstärke entspricht. In der Annahme, dass größere Studien zu präziseren Ergebnissen führen, wird die Gewichtung der einzelnen Studie mit $w = 1/s^2$ durchgeführt (Inverse Varianz Methode), d.h. die Studie mit der geringsten Varianz erhält die größte Gewichtung (hier Jansen 1991 gefolgt von Gelin 2001). Bei Anwendung eines Modells mit zufälligen Effekten, bei dem angenommen wird, dass die Populationsparameter selbst eine zufällige Verteilung aufweisen, ergibt sich jedoch ein ähnliches Ergebnis von 115,96 m, allerdings mit einem größeren Konfidenzintervall (95 % KI: 26,67 bis 205,26 m).

Auch die Metaanalyse von Pande 2010 zum Effekt von Cilostazol auf die maximale Gehstrecke hat Studien mit unterschiedlichen Laufbandprotokollen eingeschlossen. Aufgrund der Heterogenität der Studienergebnisse wurde ein Modell mit zufälligen Effekten verwendet.

Dennoch muss dem Stellungnehmer insoweit zugestimmt werden, dass die in der Metaanalyse von Watson eingeschlossenen Studien zum Gehtraining bei kleiner Probandenzahl nicht alle ausreichend gepowert waren für den Endpunkt max.

Gehstrecke. Die Metaanalyse stellt jedoch die Synthese der besten, verfügbaren Evidenz dar.

Beschluss

Änderung im Abschnitt „Empfehlung 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. Dabei sind strukturierte, beaufsichtigte Übungsprogramme am wirksamsten.

Änderung im Abschnitt „Wirksamkeit“:

Direkt vergleichende Studien zu einem Gehtraining fehlen. 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. 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).

4. Einwand: Responderanalyse

[...]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 (s.a. Abschnitt 3), sollten daher entfallen.[...]

Im Verlauf des ersten europäischen Zulassungsverfahrens (im Jahr 2000) wurde vom Reference Member State (RMS) eine „Responder-Analysis“ angefordert, die als Auszug aus dem Public Assessment Report (MHRA 2006) im Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses referiert wird. Die Responder-Analyse wurde entsprechend den Vorgaben der Behörde durchgeführt. Es gilt hier jedoch anzumerken, dass die zitierten Responder-Raten (bezogen auf die Steigerung der maximalen Gehstrecke am Studienende um 50 % gegenüber den Ausgangswerten), die Ergebnisse aus Studien mit 12 Wochen, 16 Wochen und 24 Wochen Studiedauer zusammenfasst und somit nicht hinsichtlich der jeweiligen Studiendauer unterscheidet. In Anbetracht der oben erwähnten kontinuierlichen Zunahme der

Gehstrecke während einer 6-monatigen Cilostazol-Behandlung trägt eine solche Responder-Analyse der unterschiedlichen Studiendauer nicht ausreichend Rechnung und stellt daher, unserer Meinung nach, die Behandlungsergebnisse nicht adäquat dar. Der entsprechende Wortlaut sollte daher aus dem Therapiehinweis entfernt werden.

Bewertung:

Aussage im Therapiehinweis:

Dabei ist das individuelle Ansprechen sehr variabel. Die überwiegende Mehrheit der Patienten erfährt nach Abzug des Placeboeffektes nur eine geringe oder keine Steigerung der Gehleistung.

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.

Aus klinischer Sicht lässt sich der Behandlungseffekt von Cilostazol anschaulich mit Hilfe einer Responder Analyse beschreiben. Im Beurteilungsbericht des MHRA wird eine Responderanalyse auszugsweise narrativ wiedergegeben, in die 8 Studien mit 12 - 24 Wochen Dauer eingingen und in der die PACE-Studie noch nicht berücksichtigt worden ist. Die vom Stellungnehmer vorgelegte Publikation von Pande 2010 berichtet unter anderem eine vollständige Responderanalyse ausschließlich auf Basis der 24-Wochen-Studien. Dabei muss berücksichtigt werden, dass die geometrischen Mittelwerte der Baseline-Gehstrecken zwischen 119 – 241 m in der Cilostazol- und 103 – 234 m in der Placebo-Gruppe betragen. Wertet man eine Verbesserung um mehr als 50 % als klinisch bedeutsamen Therapieerfolg (entsprechend ca. 60 – 120 m Gehstreckenverlängerung gegenüber Baseline), so erreichen dies 36,7 % aller Patienten der Cilostazol-Gruppe und 26,2 % aller Patienten der Placebo-Gruppe. Nach Abzug des Placebo Effektes beträgt der Anteil Patienten, die unter Cilostazol eine Gehstreckenverlängerung > 50 % erreichen, somit 10,5 %.

Betrachtet man hingegen eine Verdoppelung der Gehstrecke (entsprechend ca. 240 – 480 m Gehstreckenverlängerung gegenüber Baseline) als klinisch relevanten Therapieeffekt, so ist der Anteil Patienten in der Cilostazol-Gruppe gegenüber Placebo um 5,8 % höher (18,2 % versus 12,4 %).

modifiziert nach Pande 2010 Tabelle 4

	Percent Improvement in MWD (%)				p-value*
	<0%	0-50%	50-100%	>100%	
Cilostazol	24,3%	39,0%	18,5%	18,2%	<0.0001
Placebo	31,5%	42,2%	13,8%	12,4%	
Differenz	-7,2%	-3,2%	4,7%	5,8%	
		≤ 50%	> 50%		
Cilostazol		63,3%	36,7%		
Placebo		73,7%	26,2%		
Differenz			10,5%		

Wenn bereits eine Verbesserung der maximalen Gehstrecke um mehr als 25 % als klinisch relevanter Effekt angesehen wird oder Zunahmen um mehr als 5 Punkte auf verschiedenen Skalen, so ergibt sich folgendes Bild:

modifiziert nach Pande 2010 Tabelle 3

Response indicator	Cilostazol	Placebo	Differenz	p-value*
Maximal walking distance >25% increase	53%	40%	13%	<0.0001
Pain-free walking distance >25% increase	61%	49%	12%	<0.0001

Abhängig davon, wie ein klinisch bedeutsamer Effekt für den individuellen Patienten bezogen auf die maximale Gehstrecke definiert wird, profitieren demnach 13 %, 10,5 % oder 6 % aller Patienten von einer Cilostazol Behandlung. Dies wird als moderater Effekt bewertet.

Die Responderanalyse von Pande 2010 ergibt schlechtere Ergebnisse als die im Entwurf des Therapiehinweises zitierte Responderanalyse, welche die kurzzeitigen Studien mit einschloss und die bislang unveröffentlichte, zuungunsten von Cilostazol verlaufene PACE-Studie nicht umfasste.

Beschluss

Dabei ist das individuelle Ansprechen sehr variabel. 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 %.

Eine Responderanalyse aller 24-Wochen-Studien, 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 mehr als 50 % erleben, von 20% 26 % unter Placebo auf 35% 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 relevanten klinisch bedeutsamen Zunahme der Gehstrecke führt. Nur 11 % der Patienten können in diesem Sinne von der Behandlung mit Cilostazol profitieren.

5. Einwand: Medianwert

Die Tabelle berichtet einen Mittelwert („Average“) von 42 m für „Increase [m] CLZ-PL“. Dieser Mittelwert stammt aus der „Weighted Mean Difference“ Metaanalyse (WMD) aller neun Phase III/IV Studien und basiert auf Mittelwerten und Standardabweichungen der Differenzen (zwischen Placebo und Cilostazol) der mittleren Gehstreckenveränderungen gegenüber Baseline, in Meter gemessen. Im Entwurf wird in diesem Zusammenhang auf das Fehlen des Medianwertes hingewiesen. Da eine gewichtete WMD-Metaanalyse jedoch keinen Median liefert, schlagen wir vor, diesen Hinweis zu streichen.

Bewertung:

Eine Metaanalyse der neun Studien ergab, dass die maximale Gehstrecke bei Studienende unter Cilostazol im Durchschnitt um 42 m länger war als unter Placebo. 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 %).

Hinsichtlich der mathematisch nicht korrekten Darstellung des Behandlungseffektes wird auf die Ausführungen zu Punkt 1 verwiesen. Der Stellungnehmer legt selber eine IPD- Metaanalyse vor (Pande 2010). Aus diesen Daten hätte sich ein

Median Wert der maximalen Gehstreckenveränderung über alle Studien berechnen lassen.

Beschluss

Eine Metaanalyse der neun Studien ergab, dass die maximale Gehstrecke bei Studienende unter Cilostazol im Durchschnitt um 42 m länger war als unter Placebo. ~~Der aussagefähigere Medianwert wurde nicht berichtet. Aus einer IPD-Metaanalyse der Differenzen der logarithmierten Gehstrecken ergab sich ein Der Behandlungseffekt nach Abzug des Placeboeffektes entsprach einer Zunahme der maximalen Gehstrecke um von 15 % (95 % KI: 11 % – 19 %) hinsichtlich der maximalen Gehstrecke und der schmerzfreien Gehstrecke um von 16 % (95 % KI: 11 % – 21 %) hinsichtlich der schmerzfreien Gehstrecke. Ein Medianwert zur maximalen Gehstreckenverlängerung wird nicht berichtet.~~

6. Einwand: Tabellarische Übersicht

Unter Berücksichtigung des oben geschilderten Sachverhalts 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.

Bewertung:

Hinsichtlich der Bedeutung des Behandlungseffektes basierend auf den logarithmierten Gehstrecken wird auf Punkt 1 verwiesen.

Die Tabelle fasst die Ergebnisse zweier Metaanalysen zusammen, wobei die Angaben zu einer auf gewichteten Mittelwertsdifferenzen basierenden Metaanalyse nur unvollständig waren und Angaben aus den Beurteilungsberichten der FDA und des MHRA übernommen werden mussten. Mit der Publikation von Pande 2010 liegen vollständigere Daten vor, sodass vorgeschlagen wird, diese zu übernehmen. Die berichteten Medianwerte entstammen weiterhin dem Beurteilungsbericht der FDA. Da sie teilweise deutlich unter den Mittelwerten liegen, verdeutlichen sie, dass die erzielten Gehstreckenverlängerungen keiner Normalverteilung entsprechen, und wenige Patienten sehr stark profitieren, während die meisten nur wenig oder gar nicht profitieren.

Beschluss

Code	Autor / Akronym	Dauer Wo	n*	Zunahme [m] CLZ – PL			P
				Mittel**	95 % KI	Median***	
21-98-213	PACE****	24	449	1	-22 bis 24	-	0,910
21-96-202	Dawson	24	466	43	15 bis 70	24	0,003
21-92-202	Beebe	24	280	102	36 bis 168	26	0,002
21-94-201	Strandness	24	261	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

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. Die Medianwerte lagen bei minus 7 m bis 62 m.

7. Einwand: Andere Endpunkte: Lipide

Der positive Behandlungseffekt von Cilostazol wurde darüber hinaus für sämtliche untersuchten Subpopulationen (wie Raucherstatus, Diabetes mellitus, Dauer der PAVK, Geschlecht, Alter, zu erwartende Komedikation) nachgewiesen (MHRA 2006; Pande 2010). Cilostazol zeigte außerdem positive Wirkung auf die Plasmalipide (HDL-Anstieg, Cholesterin- und Triglycerid-Abnahme) und die Lebensqualität der Patienten.

Bewertung:

Nach dem Beurteilungsbericht der englischen Zulassungsbehörde war nur in der 12-Wochen-Studie von Elam 1998 die Erhebung verschiedener Lipidwerte prospektiv geplant. Dabei bleibt in der Originalpublikation unklar, welcher Parameter (maximale bzw. schmerzfreie Gehstrecke, HDL, LDL, Gesamtcholesterin,

Triglyceride) als primärer Endpunkt definiert wurde. Nur in dieser und in einer weiteren Studie (Dawson 1998) war der gleichzeitige Gebrauch von Lipidsenkern verboten. In der Studie von Elam wurden unter Cilostazol ein Abfall der Triglyceride um 15 % und ein Anstieg des HDL-Cholesterins um 9,5 % gegenüber Baseline festgestellt.

Die Zulassungsbehörde stellt fest:

“The notable differences vs placebo were that triglyceride levels were lower and showed larger decreases from baseline in cilostazol 50 mg or 100 mg dose groups. In general, there were also numerically greater decreases in LDL-cholesterol and increases in HDL-cholesterol in the cilostazol groups.”

Aufgrund der genannten methodischen Schwächen ist ein signifikanter Effekt auf Lipidparameter nicht belegt. Zudem stellt die Veränderung von Laborparametern allein noch keinen Patienten relevanten Nutzen dar.

Beschluss

Keine Änderung

8. Einwand: Andere Endpunkte: Lebensqualität

Bei Claudicatio intermittens Patienten waren die im SF-36 untersuchten, auf körperliche Funktionalität zielenden Parameter dieses Fragebogens zu Studienbeginn erheblich reduziert. Am Ende der Behandlung zeigte sich unter Cilostazol 100 mg in allen 7 Studien eine stärkere Verbesserung des Gesamtmesswertes der auf diese körperlichen Funktionen zielenden Lebensqualitätsparameter, als unter Placebo.

In einer IPD-Gesamtanalyse aller Patienten aus den 7 Studien war die Verbesserung unter Cilostazol für diesen Gesamtmesswert mehr als doppelt so stark und hoch signifikant ($p=0.0001$). Für einzelne Parameter waren die Behandlungseffekte unter Cilostazol 100mg sogar 4- bis 6-fach stärker als unter Placebo (körperliche Schmerzen, Körperfunktionen, körperliche Rollenfunktion).

Der WIQ-Fragebogen erfasst zur Untersuchung des Grades der Gehbeschwerden Parameter wie die Gehgeschwindigkeit, die maximale Gehstrecke, die Fähigkeit, Stufen hochzugehen, sowie Symptome, die mit Gehschwierigkeiten verbunden

sind. Patienten unter Behandlung mit Cilostazol berichteten, dass sie schneller und weiter gehen konnten und weniger starke Muskelschmerzen hatten als Patienten unter Placebo. Eine IPD-Gesamtanalyse aller 7 Studien zeigte die Überlegenheit beider Cilostazol-Dosierungen zur Verbesserung der maximalen Gehstrecke, der Gehgeschwindigkeit sowie zur Abnahme der Muskelschmerzen ($p=0.001$). Die Angaben der Patienten unter Cilostazol waren, dass sie weiter und schneller gehen konnten als Patienten unter Placebo, dass ihre Muskelschmerzen geringer waren und dass sie in ihren täglichen körperlichen und sozialen Aktivitäten weniger eingeschränkt waren. Die Abnahme von Unterschenkelschmerzen war mehr als 6-mal stärker unter Cilostazol als unter Placebo.

Die Studiendaten der primären Endpunkte maximale Gehstrecke und schmerzfreie Gehstrecke wurden auf Korrelation mit den Ergebnissen der Lebensqualität hin untersucht (SF-36 und WIQ). Dabei zeigte sich sowohl eine hohe Korrelation zwischen beiden primären Endpunkten und allen auf die körperlichen Beschwerden hinzielenden Parameter des SF-36 als auch für alle Parameter des WIQ (für alle Korrelationen $p<0.001$). Diese Ergebnisse sprechen für Konsistenz und Reliabilität von Studiendaten und Behandlungserfolg. Patienten, deren maximale und schmerzfreie Gehstrecke sich im Verlaufe der Therapie verlängerte, berichteten am Ende der Studie über eine Verbesserung ihrer Lebensqualität. Solche verbesserten Parameter sind gemäß § 35b SGB V bei der Bewertung in Betracht zu ziehen.

Bewertung:

Der Walking Impairment Questionnaire (WIQ) ist ein krankheitsspezifisches Messinstrument, mit dem das Ausmaß Beeinträchtigung der Gehleistung durch die Claudicatio Intermittens bei Alltagsaktivitäten erfasst werden kann. Es müssen Fragen zur Gehstrecke, Gehgeschwindigkeit, Auftreten von Schmerzen in Unterschenkel bzw. Gesäß und Schwierigkeiten beim Treppensteigen beantwortet werden. Der Fragebogen wurde anhand Laufbandtests validiert und korreliert mit deren Ergebnissen.³

Der SF-36 ist hingegen ein generisches Messinstrument der Lebensqualität und ermöglicht Vergleiche zwischen verschiedenen Erkrankungen. Auch Ergebnisse des SF-36 sind mit den Ergebnissen von Laufbandtests verglichen worden. Dabei

³ Regensteiner JG, Steiner JF, Panzer RJ, Hiatt WR: Evaluation of walking impairment by questionnaire in patients with peripheral arterial disease. J Vasc Med Biol. 1990;2:142-152

zeigte die maximale Gehstrecke eine Korrelation mit den Dimensionen körperliche Funktion und Vitalität im SF-36. Die schmerzfreie Gehstrecke korrelierte mit den Dimensionen soziale Funktion und körperliche Schmerzen im SF-36.⁴

Die vom Stellungnehmer zitierte IPD-Metaanalyse (7 Studien) von Pande 2010 berichtet nicht von einer hohen – wie vom Stellungnehmer behauptet - jedoch moderaten und signifikanten Korrelation der mittels Laufbandtest gemessenen Verbesserung der Gehleistung mit einer Zunahme auf den Skalen des WIQ und SF-36:

“Improvements in maximal walking distance correlated modestly but significantly with changes in patient-reported outcome measures. For cilostazol 100mg bid, changes in MWD correlated with SF-36 physical function score ($r=0.29$, $P<.0001$) and with WIQ walking distance score ($r=0.34$, $P<.001$), walking speed score ($r=0.23$, $P<.001$), and pain score ($r=0.20$, $P<.001$).”

Hieraus kann geschlossen werden, dass die Verbesserungen der Outcome Parameter ‚maximale und schmerzfreie Gehstrecke‘ zumindest teilweise mit Verbesserungen der klinisch beeinträchtigenden Symptomatik der Studienteilnehmer korrelierten. Ein anderes Ergebnis hätte die Validität des WIQ bzw. die klinische Relevanz der Gehstreckenverbesserungen in Frage gestellt.

Eine umfassende Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Subskalen des SF-36 und Scores des WIQ in den Behandlungsgruppen findet sich bei Pande 2010 nicht. Die Aussagen des Stellungnehmers zur Stärke der Effekte lassen sich daher anhand dieser Metaanalyse nicht überprüfen.

Tabellarisch werden bei Pande 2010 die Ergebnisse einer Responderanalyse dargestellt:

Table 3: Response to Treatment

Response indicator	Cilostazol 100mg bid	Placebo	p-value*
Maximal walking distance >25% increase	53%	40%	<0.0001
Pain-free walking distance >25% increase	61%	49%	<0.0001
SF-36 physical component >5 point increase	50%	42%	0.0008
SF-36 physical function >5 point increase	56%	46%	<0.0001
WIQ walking distance >5 point increase	61%	52%	<0.0001
WIQ walking speed >5 point increase	44%	36%	0.0004

* Statistical comparison achieved using χ^2 test.

⁴ Myers SA et al.: Claudication distances and the Walking Impairment Questionnaire best describe the ambulatory limitations in patients with symptomatic peripheral arterial disease. J Vasc Surg. 2008; 47:550-555

Vergleichbar zu den Ergebnissen zur maximalen und schmerzfreien Gehstrecke zeigen auch die Ergebnisse des WIQ, dass nur ein kleiner Teil der Studienteilnehmer nach Abzug des Placeboeffektes klinisch relevant profitiert hat (s. Tabelle 3, WIQ walking distance > 5 Punkte Zunahme: 61 % versus 52 % und WIQ walking speed > 5 Punkte Zunahme: 44 % versus 36 %). Gleiches gilt für die Subscala körperliche Funktion bzw. Gesamtmesswert zu körperlichen Beeinträchtigungen des SF-36, welche als einzige angegeben wird (s. Tabelle 3, SF-36 physical component > 5 Punkte Zunahme: 5 % versus 42 % und SF-36 physical function > 5 Punkte Zunahme: 56 % versus 46 %).

Die Ergebnisse dieser Messinstrumente stehen daher nicht im Widerspruch zu den Aussagen im Therapiehinweis.

Ergänzend sei darauf hingewiesen, dass die amerikanische Zulassungsbehörde, der die Ergebnisse zur Lebensqualität ebenfalls vorlagen, deren statistische Aussagekraft in Frage stellt, da erstens für Patienten, welche die Studien vorzeitig beendeten, keine Ergebnisse erhoben wurden und zweitens für Multiples Testen keine Korrekturen vorgenommen wurden⁵. Die englische Zulassungsbehörde erwähnt in ihrem Beurteilungsbericht lediglich, dass Parameter der Lebensqualität entsprechend den Ergebnissen zur Gehstreckenveränderung einen signifikanten Effekt zugunsten von Cilostazol zeigen. Im Detail werden keine Ergebnisse dargestellt. Ein aktueller HTA Bericht im Auftrag des NICE bewertet die Studienergebnisse zur Lebensqualität unter Cilostazol kritisch.

“However, not all studies reported significance values for all summary measures and subscales, as can be seen from Table 45. It is likely that only scales that were significant were reported. Assuming this to be the case, no summary measure or subscale shows a consistent positive outcome for physical or mental health. The subscale physical function improved significantly in Strandness 2002, Beebe 1999, Money 1998 and O’Donnell 2009 (non-diabetics), though of these, the magnitude of the change is only reported in Beebe 1999 and the effect does not seem to be strong enough to lead to significant changes in the summary physical function score. No study reported significant differences in between group comparisons for any mental health component of the SF-36.”⁶

⁵ NDA 20-836, administrative document, S.24, http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/99/20863_admindocs_P2.pdf [20.2.2011]

⁶ Squires et al.: Cilostazol, naftidrofuryl oxalate, pentoxifylline and inositol nicotinate for intermittent claudication in people with peripheral arterial disease, Assessment Report, Produced by: School of Health and Related Research (SchARR), 21.10.2010, S.69

Beschluss

Keine Änderung

9. Einwand: Therapiedauer

Falls Cilostazol nach 3 Monaten keine Wirkung zeigt, soll die Behandlung abgebrochen werden (2).

Diese Aussage mag für allgemeine Therapieempfehlungen zu vasoaktiven Wirkstoffen zutreffen, berücksichtigt aber nicht die klinischen Daten zur Wirksamkeit von Cilostazol. In einer IPD Metaanalyse mit den gepoolten Daten aller Patienten aus 5 Phase III/IV Studien mit einer Dauer von 24 Wochen wurde der zeitliche Verlauf der Gehstrecken analysiert. Als Ergebnis zeigte sich, dass unter Cilostazol ein Wirkungseintritt im Allgemeinen nach 12 Wochen beobachtet werden konnte, wobei aber zwischen 12 und 24 Wochen eine weitere kontinuierliche und klinisch relevante Steigerung der Gehstrecke erfolgte (OFRI 2010). Sollte nach 3 Monaten bei einzelnen Patienten noch keine Zunahme der Gehstrecke sichtbar sein, kann daraus nicht zwingend auf eine Unwirksamkeit von Cilostazol geschlossen werden. Mit den beteiligten Zulassungsbehörden wurde daher die Aufnahme eines entsprechenden Hinweises in Abschnitt 4.2 der aktualisierten Fachinformation für Pletal vereinbart: *„Falls Cilostazol nach 6 Monaten keine Wirkung zeigt, sollte der Arzt andere Behandlungsalternativen in Betracht ziehen“*. Die Aussage der gegenwärtigen Version des Therapiehinweises stünde damit im Widerspruch zum Wortlaut der zugelassenen Fachinformation. Um konsistente Informationen in Fachinformation und Therapiehinweis zu gewährleisten, sollte diese Diskrepanz korrigiert werden. Diese Anpassung entspricht darüber hinaus auch den Forderungen nach § 7 der Verfahrensordnung des G-BA zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln: *„Die Bewertung des therapeutischen Nutzens nach § 6 erfolgt auf der Basis der arzneimittelgesetzlichen Zulassung, der Fachinformationen sowie Publikationen von Zulassungsbehörden [...]“*

Bewertung:

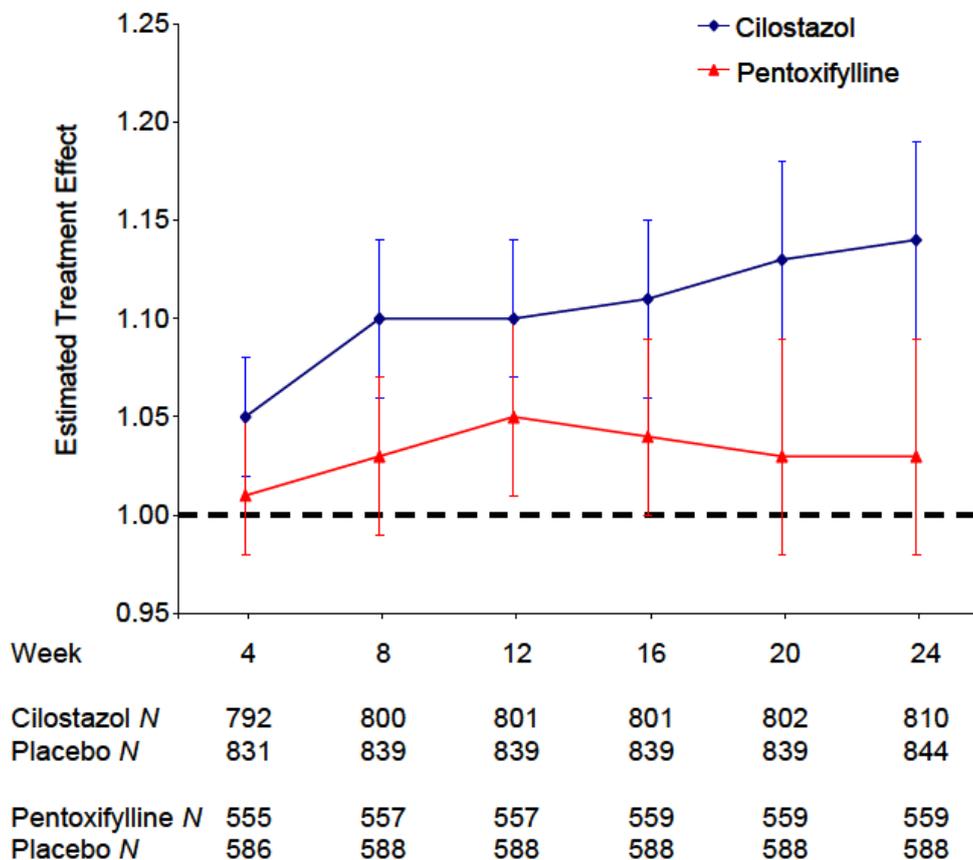
In seinen Therapiehinweisen konkretisiert der G-BA die Anwendung von Arzneimitteln unter dem Aspekt der Wirtschaftlichkeit. Er ist dabei nicht verpflichtet, den Wortlaut von Fachinformationen zu übernehmen. Allerdings dürfen die Aussagen in Therapiehinweisen nicht im Widerspruch zu den Feststellungen der Zulas-

sungsbehörde stehen. Dies ist hier nicht der Fall. Das Zitat ORFI 2010 ist eine Auswertung des Herstellers (Otsuka Frankfurt Research Institute GmbH) der gepoolten fünf 24-Wochen-Studien zum Behandlungseffekt von Cilostazol über den Zeitverlauf. Sie entspricht einer Darstellung in der Publikation von Pande 2010.

Nach 12 Wochen zeigt sich ein durchschnittlicher Therapieeffekt bezüglich der maximalen Gehstrecke von ca. 1,10 (entsprechend 10 %), der sich nach weiteren 12 Wochen auf 1,14 (entsprechend 14 %) steigert.

Der Therapiehinweis behauptet nicht, dass bei Unwirksamkeit nach 12 Wochen von einer generellen Unwirksamkeit auszugehen ist. Es wird allerdings angenommen, dass bei Unwirksamkeit nach 12 Wochen im weiteren Verlauf durchschnittlich nur noch geringe Effekte eintreten, die unter dem Aspekt Wirtschaftlichkeit nicht als relevant angesehen werden.

Figure 2



Diese Empfehlung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise steht auch nicht im Widerspruch zu Leitlinien s. Punkt 11.

Beschluss

Keine Änderung

10.Einwand: Abweichung von Leitlinien

Außerdem fällt auf, dass im Therapiehinweis zu Cilostazol Informationen zum Thema Gehtraining enthalten sind, deren Wortlaut von den Empfehlungen der deutschen „Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK)“ abweichen. Hier sollte aus Konsistenzgründen und um dem behandelnden Arzt die beste Handlungsanweisung zu geben, der Text entsprechend den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Angiologie, Gesellschaft für Gefäßmedizin angepasst werden.

Bewertung:

Es besteht keine Verpflichtung des G-BA sich an den Wortlaut von Leitlinien zu halten.

Beschluss

Keine Änderung.

11.Einwand: Abweichung von Leitlinien

[...]Im Entwurf des Therapiehinweises weichen die Interpretationen der Ergebnisse des klinischen Entwicklungsprogramms von Cilostazol von den Bewertungen durch unabhängige Institutionen, wie dem American College of Cardiology / American Heart Association (ACC/AHA) (Hirsch 2006), der TransAtlantic Inter-Society Consensus for the Management of PAD (TASC II) (Norgren 2007), dem Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (Sign 2006), dem American College of Chest Physicians (ACCP 2008) (Sobel 2008) und der Deutschen Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin (DGA 2009), ab. Insbesondere für die Unterschiede zu den Empfehlungen der DGA wird keine sachlich begründete und nachvollziehbare Erklärung gegeben. Cilostazol wird in den Behandlungs-

Leitlinien dieser Gesellschaften – teilweise als alleiniger Wirkstoff, teilweise gemeinsam mit Naftidrofuryl – als Medikament der Wahl zur symptomatischen Behandlung der PAVK mit dem höchsten Evidenzgrad empfohlen.[...]

[...]Gemäß der Leitlinie der DGA sind vasoaktive Substanzen im Stadium der Claudicatio nur dann gezielt einzusetzen, wenn die Lebensqualität der Patienten erheblich eingeschränkt ist, die Gehstrecke (in der Ebene) unter 200 m liegt und ein Gehtraining nicht oder nur eingeschränkt durchgeführt werden kann.

Es besteht keine Forderung nach einer kumulativen Einhaltung von Kriterien, wie es im derzeitigen Therapiehinweis vorgesehen ist. Die PAVK Leitlinien geben an, dass vasoaktive Substanzen nur einzusetzen sind, wenn ein Gehtraining nicht oder nur eingeschränkt durchgeführt werden kann. Sie fordern nicht, dass ein alleiniges Gehtraining zunächst erfolglos geblieben sein muss, bevor eine medikamentöse Therapie begonnen werden kann.[...]

Bewertung:

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 unter dem Aspekt der Wirtschaftlichkeit vor.

Es besteht keine Verpflichtung des G-BA Aussagen aus Leitlinien zu übernehmen.

Abgesehen davon kann die Interpretation des Stellungnehmers nicht geteilt werden.

Die DGA 2009 empfiehlt den Einsatz von vasoaktiven Substanzen nur, wenn die Lebensqualität der Patienten erheblich eingeschränkt ist, die Gehstrecke unter 200 m liegt und ein Gehtraining nicht oder nur eingeschränkt durchgeführt werden kann. Im logischen Umkehrschluss heißt dies, wenn ein reguläres Gehtraining durchgeführt werden kann, wird der Einsatz nicht empfohlen. Auch die AkdÄ 2009 und Canadian Cardiovascular Society 2005 empfehlen Cilostazol nach Versagen eines Gehtrainings. Das gleiche gilt für CHEST 2008. Als Begründung werden in dieser Leitlinie neben dem nachgewiesenen Nutzen eines Gehtrainings auch die Kosten einer medikamentösen Therapie mit Cilostazol genannt.

ACC/AHA 2005 und SIGN 2006 machen die Empfehlung für den Einsatz von Cilostazol nicht abhängig von einem zuvor durchgeführten, therapeutisch unzureichendem oder nicht praktikablem Gehtraining.

Leitlinienempfehlungen zur Cilostazol-Therapie sprechen sich demnach mehrheitlich für seinen Einsatz nach Versagen oder bei nicht Durchführbarkeit eines regulären Gehtrainings aus.

Unterschiede der Leitlinien-Empfehlungen zu Naftidrofuryl und Cilostazol liegen zum einen darin begründet, dass Naftidrofuryl in den USA und Canada zum Zeitpunkt der Erstellung der jeweiligen Leitlinie nicht zugelassen war, zum anderen wurde die bis heute vorliegende vollständige Evidenz für Naftidrofuryl nicht immer berücksichtigt.

Die aktuellste Leitlinie der DGA 2009 empfiehlt beide Wirkstoffe mit einem Empfehlungsgrad A (Evidenzklasse 1). Die Diskrepanz zu amerikanischen Leitlinien wird thematisiert und als Begründung auf ein Cochrane Review von 2008 hingewiesen.

In Leitlinien zur PAVK finden sich nachfolgende Aussagen:

DGA 2009: Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit⁷

Zur medikamentösen Therapie:

„Vasoaktive Substanzen sind im Stadium der Claudicatio nur dann gezielt einzusetzen, wenn die Lebensqualität der Patienten erheblich eingeschränkt ist, die Gehstrecke unter 200 m liegt und ein Gehtraining nicht oder nur eingeschränkt durchgeführt werden kann. (Konsensusempfehlung).

Eine unkritische lebenslange Behandlung mit vasoaktiven Substanzen zur Verbesserung der Gehleistung bei Claudicatio ist nicht indiziert. Kommt es nach 3 Monaten nicht zu einer Besserung der Symptomatik, ist die Behand-

⁷ 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 [20.1.2011]

lung abubrechen. Bessert sich die schmerzfreie und absolute Gehstrecke, kann eine primäre Behandlung für 6 bis 12 Monate erfolgen.

Danach sollte eine Reevaluation durchgeführt und weitergehendes Gefäßtraining angewandt werden.“

„In Kombination mit körperlicher Aktivität und Gehtraining konnte unter Cilostazol und Naftidrofuryl eine additive Steigerung der Gehstrecke gegenüber Placebo beobachtet werden.“ *Keine Studie zu dieser Empfehlung zitiert.*

„Bei Patienten mit Claudicatio intermittens und deutlich eingeschränkter Lebensqualität, bei denen ein Gefäßtraining nicht durchführbar ist oder nicht zu dem gewünschten Behandlungserfolg geführt hat und nach individuellem Abwägen revaskularisierende Maßnahmen nicht indiziert sind, sind Cilostazol oder Naftidrofuryl Medikamente der Wahl. (Empfehlungsgrad A, Evidenzklasse 1). Die Empfehlung von Naftidrofuryl im Gegensatz zu den aktuellen amerikanischen Leitlinien ist in der aktuellen Cochrane-Metaanalyse begründet, die eine klinische Wirksamkeit und einen therapeutischen Nutzen für diese Substanz feststellt.“ *Literaturzitat zu dieser Aussage:*

De Backer TL, Vander Stichele R, Lehert P, Van Bortel L. Naftidrofuryl for intermittent claudication. Cochrane Database Syst Rev 2008(2):CD001368

Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) 2007⁸

Zur medikamentösen Therapie:

Pharmacotherapy for symptoms of intermittent claudication

- A 3- to 6-month course of cilostazol should be firstline pharmacotherapy for the relief of claudication symptoms, as evidence shows both an improvement in treadmill exercise performance and in quality of life [A].
- Naftidrofuryl can also be considered for treatment of claudication symptoms [A].

⁸ Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) J Vasc Surg. 2007; 45 Suppl S.S5-67

Hinweis, dass Naftidrofuryl in Europa (und nicht in den USA) zugelassen ist.

ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease⁹

Zum Gehtraining:

Class I

1. A program of supervised exercise training is recommended as an initial treatment modality for patients with intermittent claudication. (Level of Evidence: A)
2. Supervised exercise training should be performed for a minimum of 30 to 45 minutes, in sessions performed at least 3 times per week for a minimum of 12 weeks. (Level of Evidence: A)

Class IIb

1. The usefulness of unsupervised exercise programs is not well established as an effective initial treatment modality for patients with intermittent claudication.

(Level of Evidence: B)

Zur medikamentösen Therapie:

Class I

1. Cilostazol (100 mg orally 2 times per day) is indicated as an effective therapy to improve symptoms and increase walking distance in patients with lower extremity PAD and intermittent claudication (in the absence of heart failure). (Level of Evidence: A)

⁹ Hirsch AT; Haskal ZJ; et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease); endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation, JACC 2006. 47;6:1239-312; <http://content.onlinejacc.org/cgi/content/full/47/6/1239> [20.1.2011]

2. A therapeutic trial of cilostazol should be considered in all patients with lifestyle-limiting claudication (in the absence of heart failure). (Level of Evidence: A)

Naftidrofuryl wird in dieser Leitlinie nicht erwähnt.

SIGN 2006: Diagnosis and management of peripheral arterial disease¹⁰

Zur medikamentösen Therapie:

Cilostazol:

Patients with intermittent claudication, in particular over a short distance, should be considered for treatment with cilostazol. (Empfehlungsgrad A, Evidenz 1++)

If cilostazol is ineffective after three months, or if adverse effects prevent compliance with therapy, the drug should be stopped. (Empfehlungsgrad A)

The Scottish Medicines Consortium advice (October 2005) is that the clinical and cost effectiveness of cilostazol is not demonstrated and therefore it is not recommended for use in NHS Scotland

Naftidrofuryl:

Patients with intermittent claudication and who have a poor quality of life may be considered for treatment with naftidrofuryl. (Empfehlungsgrad A, Evidenz 1+)

CHEST 2008: Antithrombotic Therapy for Peripheral Artery Occlusive Disease¹¹

Zur medikamentösen Therapie:

¹⁰Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Diagnosis and management of peripheral arterial disease, A national guideline, ISBN 1 899893 54 7, First published 2006 , www.sign.ac.uk/pdf/sign89.pdf [20.1.2011]

¹¹ Antithrombotic Therapy for Peripheral Artery Occlusive Disease, American College of Chest Physicians Evidence- Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition), CHEST 2008; 133:815S–843S, http://chestjournal.chestpubs.org/content/133/6_suppl/815S.f [20.1.2011]

1.1.4. For patients with moderate-to-severe disabling intermittent claudication who do not respond to exercise therapy, and who are not candidates for surgical or catheter-based intervention, we recommend cilostazol (Grade 1A).

We suggest that clinicians not use cilostazol in those with less-disabling claudication (Grade 2A). We recommend against the use of pentoxifylline (Grade 2B).

Values and preferences: Because of the cost of cilostazol therapy, and the safety and efficacy of an exercise program, we recommend cilostazol treatment be reserved for patients with moderate to severe claudication who have tried and failed an exercise program and are not candidates for vascular surgical or endovascular procedures.

Cilostazol is appropriate therapy for patients with moderate to severe disabling claudication who are not candidates for revascularization. However, considering the high level of effectiveness of an exercise program, and the more modest effects of cilostazol on walking distance, its use in patients with less disabling intermittent claudication is questionable.

Investigators have tested other agents (...) and found no clinically significant effects on intermittent claudication. These include (...) and naftidrofuryl.

Literaturangaben zu dieser Aussage bilden die aktuell vorliegende Evidenz nicht ab:

- Clyne AC, Galland RB, Fox MJ, et al. A controlled trial of naftidrofuryl (Praxilene) in the treatment of intermittent claudication. *Br J Surg* 1980; 67:347–348
- Greenhalgh RM. Naftidrofuryl for ischaemic rest pain: a controlled trial. *Br J Surg* 1981; 68:265–266

AkdÄ 2004¹²

Zur medikamentösen Therapie:

Naftidrofuryl

¹² Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Empfehlungen zur Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK), 3. Auflage, Arzneiverordnung in der Praxis, Band 31 Sonderheft 3, Juli 2004, <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/Archiv/pAVK.pdf> [20.1.2011]

Auf der Grundlage der arithmetischen Mittelwerte und Intention-to-Treat-Auswertung konnte in der NCIS-Studie nach 6 Monaten Behandlung mit Naftidrofuryl unter Abzug des Placebo-Effektes eine signifikante Zunahme sowohl der schmerzfreien als auch der maximalen Gehstrecke von 137 m gezeigt werden (64). In der APIEC-Studie kam es nach 12 Monaten Behandlung mit Naftidrofuryl ebenfalls zu einer deutlichen Verbesserung der schmerzfreien und maximalen Gehstrecke (63). Auch die publizierte Darstellung der Ergebnisse anhand geometrischer Mittelwerte ergab in beiden Studien signifikante Vorteile von Naftidrofuryl sowohl für die schmerzfreie als auch die maximale Gehstrecke.

Cilostazol wird nicht erwähnt, da 2004 noch nicht in D zugelassen.

In einer überarbeiteten Therapieempfehlung von 2009¹³, welche als Seminar präsentiert wird, findet sich nachfolgende Aussagen zur medikamentösen Therapie:

Naftidrofuryl, Cilostazol:

Als vasoaktive Wirkstoffe im Stadium II in besonderen Fällen empfohlen.

Zunahme der schmerzfreien und absoluten Gehstrecke, Verbesserung der Lebensqualität

Gefäßwirksame Substanzen sind nur dann indiziert, wenn

- ein Gehtraining nicht erfolgreich war
- eine PTA nicht erwünscht, technisch nicht möglich oder nicht erfolgreich war.

Studienangaben für Naftidrofuryl:

- A new study demonstrates the efficacy of naftidrofuryl in the treatment of intermittent claudication. Findings of the Naftidrofuryl Clinical Ischemia Study (NCIS). Kieffer E, Bahnini A, Mouren X, Gamand S. Int Angiol. 2001 Mar;20(1):58-65.
- [Effect of naftidrofuryl on physiological walking distance in patients with intermittent claudication], [Article in French] Boccalon H, Lehert P, Mosnier M. Ann Cardiol Angeiol (Paris). 2001 Apr;50(3):175-82.

¹³ Periphere arterielle Verschlusskrankheit, Seminar zu den Therapieempfehlungen der AkdÄ in Zusammenarbeit mit der KV Niedersachsen, überarbeitet im Mai 2009, www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/Schulungsmaterial/UM-pAVK-Praesentation.pdf [20.1.2011]

Canadian Cardiovascular Society 2005¹⁴

Zum Gehtraining:

“The mainstay of therapy is regular walking. Regular walking does not have to be supervised but may be difficult to achieve outside of a supervised program. For patients with intermittent claudication despite regular walking some pharmacological options exist.”

Zur medikamentösen Therapie:

“Cilostazol: Recommended for patients with disabling intermittent claudication who do not respond to conservative measures (risk factor modification and exercise) and who are not candidates for surgical or catheter-based intervention (Grade 1B)

Naftidrofuryl: Some drugs have been shown not to be effective in reducing the risk of limb loss in patients with critical limb ischemia. ...Similarly results for naftidrofuryl and pentoxifylline are mixed and neither should be used as first line therapy for critical limb ischemia.” *Zu dieser Empfehlung finden sich keine Literaturangaben.*

Beschluss

Keine Änderung

12.Einwand: Forderung einer Nikotinkarenz unethisch

Die Forderung nach Einhaltung der Nikotinkarenz als Voraussetzung für eine medikamentöse Therapie erscheint unethisch, insbesondere weil für Cilostazol auch in der Subgruppe der Raucher signifikante Wirksamkeit gezeigt werden konnte. Diese Einschränkung hätte daher die Konsequenz, dass Rauchern eine wirksame Therapie bewusst vorenthalten würde.[...]

¹⁴ Canadian Cardiovascular Society, Peripheral Arterial Disease Consensus Document 2005 www.ccs.ca/download/consensus_conference/consensus_conference_archives/CCFinalPre_CJC_Pub.pdf [20.1.2011]

Bewertung:

Rauchen gilt als wichtigster Risikofaktor für die Entwicklung einer PAVK. Dementsprechend sind in Phase-III-Studien zu Cilostazol bei PAVK ca. 50 % der Studienteilnehmer Raucher und ca. 40 % Ex-Raucher.

Die Anzahl konsumierter Zigaretten gemessen in Packungsjahren (Zahl der täglich konsumierten Zigarettenpackungen multipliziert mit der Zahl der Raucherjahre) ist mit dem Schweregrad der PAVK, einer erhöhten Amputationsrate und kardiovaskulärer Morbidität assoziiert.

Durch Nikotinkarenz können Raucher die Progredienz der PAVK und kardiovaskuläre Morbidität reduzieren. Vor diesem Hintergrund ist die Mitwirkung der Versicherten durch Einhaltung einer Nikotinkarenz medizinisch geboten und ethisch vertretbar (unter Berücksichtigung von Satz 1 und 2 des § 1 Abs. 1 i. V. m. § 2 Abs.1 Halbsatz 2 SGB V).

Beschluss

Eine Nikotinkarenz wird beachtet ~~eingehalten~~.

13.Einwand: kein Vasodilatator

Außerdem muss betont werden, dass Cilostazol eine ganze Reihe von pharmakologischen Wirkmechanismen aufweist, die sich in ihrer Kombination positiv auf atherosklerotische Erkrankungen auswirken, und deshalb eine Eingruppierung als „Vasodilatator“ unzutreffend ist.

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 es zeigt eine Inhibition von Cytokinproduktion (z.B. TNF- α) (Kambayashi 2003).

Cilostazol ist somit sicherlich mehr als ein reiner Thrombozyten-Aggregationshemmer oder Vasodilatator. Vermutlich tragen alle diese Effekte Cilostazols zur Verbesserung der Gehleistung und Lebensqualität von Patienten mit Claudicatio intermittens bei.

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 (1).“

Es wird nicht behauptet, dass Cilostazol ein reiner Vasodilatator sei. Sowohl seine thrombozytenaggregationshemmende als auch vasodilatatorische Wirkung werden im Abschnitt Wirksamkeit beschrieben:

Beschluss

Keine Änderung.

14. Einwand: Schlaganfallrezidiv

In einer Placebo-kontrollierten, prospektiven Studie (Gotoh 2000, Cilostazol Stroke Prevention Study) an über 1000 Patienten führte Cilostazol zu einer hochsignifikanten relativen Risikoreduktion von 41 % und 38 % für einen erneuten Schlaganfall bzw. Schlaganfall oder Myokardinfarkt gegenüber Placebo.

Bewertung:

Die CSPS I –Studie (Gotoh 2000) ist eine randomisierte, verblindete Studie zur Prävention eines Schlaganfallrezidivs. 1092 japanische Patienten erhalten nach Schlaganfall entweder Placebo oder Cilostazol 2x100 mg. Die zusätzliche Gabe

von Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulantien ist nicht erlaubt. Die Gabe von Cilostazol führt zu einer signifikanten Risikoreduktion des Auftretens eines Rezidivschlaganfalls von 5,78 % auf 3,37 % je Jahr entsprechend einer relativen Risikoreduktion um 41,7 % (95 % KI 9,2 – 62,5 %, p= 0,015) in der primären Per-Protokoll Analyse. Für die ITT-Analyse wird eine relative Risikoreduktion von 42,3 %; P =0,0127 angegeben.

Die Studie bildet nicht die Versorgungssituation in Deutschland ab. In dieser Indikation wird in Deutschland ASS eingesetzt.

Cilostazol ist hingegen weder in Europa noch in den USA zugelassen für die Indikation „Prävention eines Schlaganfallrezidivs“. Diese Indikation ist für den Therapiehinweis nicht relevant.

Beschluss

Keine Änderung.

15. Einwand: Risikoreduktion Schlaganfall

Eine Metaanalyse von 12 randomisierten klinischen Studien mit 5674 Patienten (Uchiyama 2009) zur Analyse des Risikos von cerebrovaskulären, kardiovaskulären oder Blutungsereignissen konnte eine signifikante Risikoreduktion für Schlaganfall unter Cilostazol belegen. Von diesen 5674 Patienten waren 3782 Patienten aus den klinischen Entwicklungsstudien mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Die Aussage des Therapiehinweises „Das deutlich erhöhte kardio- und cerebrovaskuläre Risiko dieser Patienten wird nicht reduziert“ ist daher nicht zutreffend.

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

Bewertung:

Im Beurteilungsbericht der englischen Zulassungsbehörde finden sich als Safety Analyse Metaanalysen des Herstellers zu Gesamtmortalität, Herzinfarkten und Schlaganfällen, in die alle 8 Phase III und zwei Phase IV Studien (PACE-Studie, CASTLE-Studie) eingeschlossen wurden (3926 Patienten). Es zeigt sich kein signifikanter Einfluss auf die Herzinfarktrate und Mortalität, während die

Schlaganfallrate unter Cilostazol signifikant geringer ist (23 versus 39, RR 0,541; 95 % KI [0.316 to 0.927], p= 0,025).

Die Schlaganfälle ereigneten sich ganz überwiegend in der CASTLE-Studie mit einer medianen Dauer von ca. 18 Monaten. Diese Studie war als Sicherheitsstudie geplant. Der Primäre Endpunkt war die Gesamtmortalität. Es gab weder eine prospektiv geplante, verblindete Zuordnung der Todesursachen noch war die Erfassung cerebrovaskulärer Endpunkte prospektiv geplant. Cerebrovaskuläre Ereignisse wurden als Adverse Events dokumentiert. Die Anzahl cerebrovaskulärer Ereignisse wird in den verfügbaren Publikationen zur CASTLE-Studie unterschiedlich beziffert (MHRA S.76: 14 vs 33, Uchiyama 2009: 18 vs 34, Hiatt 2008: cerebrovascular accidents 7 vs 15, Stone 2008: 24 vs 48).

Aufgrund dieser methodischen Einschränkungen ist diese Safety-Metaanalyse nicht als Beleg für eine Reduktion des cerebrovaskulären Risikos durch Cilostazol bei PAVK-Patienten zu werten. Die Zulassungsbehörde betrachtet die Auswertungen zu Gesamtmortalität, Herzinfarkten und Schlaganfällen als Sicherheitsanalysen, welche ein erhöhtes kardio- bzw. cerebrovaskuläres Risiko ausschließen sollen.

Die zitierte Metaanalyse von Uchiyama 2009 findet eine signifikante Reduktion cerebrovaskulärer Ereignisse unter Cilostazol, kardiale Ereignisse werden hingegen nicht reduziert. Die Metaanalyse umfasst 8 Phase III PAVK-Studien, die CASTLE-Studie sowie 2 Studien bei Patienten mit cerebrovaskulärer Erkrankung (CSPS-I-Studie, Gotoh 2000, TOSS-Studie, Kwon 2005) und 1 Studie bei Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung (CREST-Studie, Douglas 2005). Die PACE-Studie war nicht eingeschlossen. Diese Metaanalyse repräsentiert zum einen nicht die vollständige verfügbare Evidenz zu PAVK-Patienten zum anderen sind die berücksichtigten cerebrovaskulären Ereignisse mehrheitlich in der CSPS-I-Studie von Gotoh zur Rezidivprophylaxe nach Schlaganfall aufgetreten (178 cerebrovaskulären Ereignisse insgesamt: 106 (60 %) in der CSPS I -Studie, 52 (29 %) in der CASTLE-Studie, 13 (7 %) in den 8 Phase III PAVK-Studien). Zur CSPS I-Studie wurde bereits unter Punkt 14 Stellung genommen.

Beschluss

Keine Änderung.

16. Einwand: Naftidrofuryl bei akutem Schlaganfall

Die Publikation eines Cochrane Systematic Review von 2007 mit dem Titel „Naftidrofuryl for acute stroke“ (Leonardi-Bee 2007) kommt dagegen durch die Analyse von 6 randomisierten Studien mit 1274 Patienten zu dem Schluss, dass es keine Evidenz gibt, die die Anwendung von Naftidrofuryl bei akutem Schlaganfall unterstützt.

Bewertung:

Weder Naftidrofuryl noch Cilostazol sind bei akutem Schlaganfall zugelassen. Diese Indikation wird in dem Therapiehinweis nicht behandelt.

Beschluss

Keine Änderung.

17. Einwand: Vergleich Cilostazol vs Naftidrofuryl

Darüber hinaus zeigen zahlreiche placebo-kontrollierte Studien und Meta-Analysen dieser Studien, dass Cilostazol auch die Restenosierung und die Anzahl von notwendigen Reinterventionen nach Kathetereingriffen und nach Stent-Applikation an den Koronararterien signifikant verbessert (Biondi-Zoccai 2008; Tamhane 2009). Auch die Offenheitsrate nach Katheterinterventionen an der A. carotis und an der A. femoralis war in placebo-kontrollierten Studien unter Cilostazol signifikant besser (Takigawa 2010; Iida 2008).

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

Die oben aufgeführten Daten zur Schlaganfall und Myokardinfarkt-Reduktion zeigen eindeutig, dass nicht von einer Äquivalenz der Wirksamkeiten von Cilostazol und Naftidrofuryl ausgegangen werden kann und dass eine Aktualisierung der entsprechenden Schlussfolgerung des Therapiehinweises erforderlich ist. Dies entspricht 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 2007).

Bewertung:

Der Therapiehinweis gibt Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Cilostazol bei PAVK. Daten aus Studien zu anderen, nicht zugelassenen Indikationen, sind für die Fragestellung nicht relevant und können nicht berücksichtigt werden. Vergleichende Studien bei PAVK liegen für Naftidrofuryl und Cilostazol nicht vor, sodass eine vergleichende Bewertung des Behandlungseffektes bei PAVK nur indirekt möglich ist.

Für beide Arzneimittel sind signifikante, moderate Behandlungseffekte bei PAVK belegt, sodass unter dem Aspekt der Wirtschaftlichkeit die unterschiedlichen Kosten relevant sind.

Eine erst kürzlich publizierte Netzwerk Metaanalyse im Auftrag des NICE durch die School of Health and Related Research der Universität Sheffield bestätigt dies¹⁵:

“The random effects meta-analysis of the change from baseline in log walking distance showed that treatment with naftidrofuryl oxalate had the greatest effect (60.3% = 1- exp(0.472) relative to placebo, followed by cilostazol (24.6%) and pentoxifylline (10.6%). The 95% credible intervals suggest that treatment with naftidrofuryl oxalate and cilostazol produces real increases in the percentage change from baseline walking distance relative to placebo, although there was some uncertainty as to the true effect.”

“The economic evaluation suggests that naftidrofuryl oxalate dominates cilostazol and pentoxifylline and has a cost per QALY gained of around £6,070 compared with no vasoactive drug.”

Beschluss

Keine Änderung.

¹⁵ 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, <http://guidance.nice.org.uk/nicemedia/live/12265/51580/51580.pdf> [20.1.2011]

18. Einwand: Studienqualität zu Naftidrofuryl

Im Gegensatz zur Studienlage von Naftidrofuryl wurden alle neun doppel-blind Placebo-kontrollierten Phase III/IV Cilostazol Studien (Thomson 2002; MHRA 2006) gemäß den Empfehlungen der "Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Peripheral Arterial Occlusive Disease (CPMP/EWP/714/98 rev 1)" (CPMP 2002) durchgeführt. Insgesamt wurden 3070 auswertbare PAVK Patienten in das Cilostazol Phase III/IV Programm eingeschlossen. In allen neun Studien war die Verlängerung der maximalen und schmerzfreien Gehstrecke durch eine Cilostazol-Behandlung konsistent größer als durch Placebo, in sechs der neun Studien war der Behandlungseffekt in Relation zu Placebo statistisch signifikant besser.

Bewertung:

Die englische Zulassungsbehörde (MHRA 2006) stellt fest, dass das klinische Studienprogramm zu Cilostazol vor Veröffentlichung der CPMP Guideline zur Durchführung klinischer Studien bei PAVK durchgeführt wurde. Dennoch entsprechen das Design vieler Studien weitgehend den Empfehlungen der Guideline:

„It has to be accepted that the clinical trial programme preceded the CPMP’s guideline. Nevertheless, several of the Phase III trials were designed very much in accordance with the recommendations of the guideline.“

Hieraus kann keine Überlegenheit gegenüber Naftidrofuryl abgeleitet werden. Direkt vergleichende Studien fehlen.

Die neun genannten Studien werden im Therapiehinweis dargestellt.

Beschluss

Keine Änderung.

19 Einwand: unvollständig publizierte Studien

In der Publikation einer Meta-Analyse über 8 randomisierte, Placebo-kontrollierte klinische Studien zum Effekt von Cilostazol auf Patienten mit Claudicatio intermittens (Thomson 2002) werden auch die Einzelergebnisse aller 8 Phase III Studien berichtet. Diese Metaanalyse wurde um die Phase IV Studie (PACE) er-

weitert. Das Manuskript, das die Einzelergebnisse aller 9 Studien enthält, wurde jedoch wegen zu geringer zusätzlicher Information von einer Reihe von Journalen abgelehnt. Inzwischen ist das Manuskript jedoch bei Journal of Vascular Medicine zur Veröffentlichung akzeptiert (Pande 2010). Damit sind in Kürze alle Phase III/IV Cilostazol-Studien publiziert. Wertende Aussagen zu angeblich selektiver Publikationspraxis sind daher aus unserer Sicht nicht statthaft und sollten daher entfallen.

Bewertung:

Drei Cilostazol-Studien der Phase III/IV (21-95-201, 21-94-301, 21-98-213) sind bis heute nicht vollständig publiziert. Dabei handelt es sich um die drei Studien der insgesamt neun Studien, die keinen signifikanten Behandlungseffekt nachweisen konnten.

Die zitierten Metaanalysen (Pande 2010, Thomson 2002) sind von Otsuka Pharmaceuticals gesponsert und mit Beteiligung von Mitarbeitern des Herstellers erstellt worden.

Die Metaanalyse von Pande 2010 wurde erst im Verlauf des Stellungnahmeverfahrens publiziert und stellt ebenso wie die Metaanalyse von Thomson 2002 die eingeschlossenen Studien nur zusammenfassend dar. Wichtige Angaben zum methodischen Design, z.B. darüber, welche begleitenden Medikationen oder Interventionen in diesen Negativ-Studien erlaubt waren, können den Metaanalysen nicht entnommen werden.

Detaillierte Angaben zum methodischen Design und den Ergebnissen dieser Studien (21-95-201, 21-94-301, 21-98-213) finden sich nur in den Beurteilungsberichten der Zulassungsbehörden.

Beschluss

Keine Änderung.