



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

**Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Nalmefen**

Vom 19. Februar 2015

**Inhalt**

|   |           |
|---|-----------|
| <b>A. Tragende Gründe und Beschluss.....</b>  | <b>3</b>  |
| 1. Rechtsgrundlage .....  | 3         |
| 2. Eckpunkte der Entscheidung .....   | 3         |
| 3. Bürokratiekosten.....  | 11        |
| 4. Verfahrensablauf .....   | 11        |
| 5. Beschluss .....  | 14        |
| 6. Anhang .....   | 19        |
| 6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....  | 19        |
| <b>B. Bewertungsverfahren.....</b>  | <b>22</b> |
| 1. Bewertungsgrundlagen .....   | 22        |
| 2. Bewertungsentscheidung.....  | 22        |
| 2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....   | 22        |
| 2.2 Nutzenbewertung .....   | 22        |
| 2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....                 | 22        |
| 2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen ..... | 22        |
| 2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....   | 22        |
| 2.2.4 Therapiekosten.....   | 22        |
| <b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen<br/>Stellungnahmeverfahrens .....</b>                   | <b>23</b> |
| 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....   | 24        |
| 2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....  | 28        |
| 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....   | 29        |
| 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung.....   | 29        |
| 4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....   | 30        |
| 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....  | 31        |

|           |  |            |
|-----------|--|------------|
| 5.1       | Stellungnahme Lundbeck GmbH .....  | 31         |
| 5.2       | Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen<br>Ärzteschaft.....   | 75         |
| 5.3       | Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller .....   | 98         |
| 5.4       | Stellungnahme Prof. Dr. med. Jens Reimer .....   | 109        |
| 5.5       | Stellungnahme Dr. Jörg Schnitker .....   | 114        |
| 5.6       | Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und<br>Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde ..... | 118        |
| 5.7       | Stellungnahme Fachverband Sucht.....   | 126        |
| 6.        | Auswertungen des mündlichen Stellungnahmeverfahrens .....  | 133        |
| <b>D.</b> | <b>Anlagen.....</b>  | <b>134</b> |
| 1.        | Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....  | 134        |
| 3.        | Ergänzende Stellungnahme zur mündlichen Anhörung .....   | 159        |
| 2.        | Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....  | 161        |

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Nalmefen ist der 1. September 2014. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 1. September 2014 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2014 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Nalmefen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnah-

men getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Nalmefen nicht abgestellt.

Das Arzneimittel Selincro® (Nalmefen) ist vom Geltungsbereich der Nr. 2 der Anlage III der der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) - Verordnungsbeschränkung für Arzneimittel, die zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit dienen, erfasst. Es ist daher nur nach den Maßgaben dieser Regelung zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnungs- bzw. erstattungsfähig. Nach Nr. 2 der Anlage III der AM-RL ist Selincro® (Nalmefen) unter folgenden Voraussetzungen verordnungsfähig:

Mittel zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit,

[...]

b) ausgenommen zur Unterstützung der Reduktion des Alkoholkonsums bei alkoholkranken Patienten, die auf eine Abstinenztherapie hingeführt werden, für die aber entsprechende Therapiemöglichkeiten nicht zeitnah zur Verfügung stehen. Die Verordnung kann bis zu drei Monate erfolgen; in begründeten Ausnahmefällen kann die Verordnung um längstens weitere drei Monate verlängert werden. Die Einleitung darf nur durch in der Therapie der Alkoholabhängigkeit erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Hinsichtlich der Nutzenbewertung von Nalmefen nach § 35a SGB V ist demnach zu beachten, dass für den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens, den Angaben zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation sowie den Therapiekosten das zugelassene Anwendungsgebiet von Nalmefen (Selincro®) sowie ergänzend die Maßgaben der Verordnungseinschränkung nach Nr. 2 der Anlage III der AM-RL zugrunde zu legen sind.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung

- die Patienten auf eine Abstinenztherapie hingeführt werden, für die aber entsprechende Therapiemöglichkeiten nicht zeitnah zur Verfügung stehen,
- die Verordnung bis zu 3, maximal 6 Monaten erfolgen kann.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

### Zugelassenes Anwendungsgebiet von Nalmefen (Selincro®) gemäß Fachinformation:

Selincro® wird zur Reduktion des Alkoholkonsums bei erwachsenen Patienten mit Alkoholabhängigkeit angewendet, deren Alkoholkonsum sich auf einem hohen Niveau befindet (DRL: drinking risk level) [siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation], bei denen keine körperlichen Entzugssymptome vorliegen und für die keine sofortige Entgiftung erforderlich ist.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Selincro® sollte nur in Verbindung mit kontinuierlicher psychosozialer Unterstützung, die auf Therapieadhärenz und eine Reduktion des Alkoholkonsums zielt, verschrieben werden.

Die Behandlung mit Selincro® sollte nur bei Patienten eingeleitet werden, deren Alkoholkonsum sich 2 Wochen nach einer initialen Untersuchung weiterhin auf einem hohen Risikoniveau befindet.

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Für Nalmefen zur Reduktion des Alkoholkonsums bei alkoholabhängigen Patienten, deren Alkoholkonsum sich auf einem hohen Risikoniveau befindet (DRL: drinking risk level), bei denen keine körperlichen Entzugserscheinungen vorliegen und für die keine sofortige Entgiftung erforderlich ist, und dessen Verordnung nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung in Nr. 2 der Anlage III der AM-RL erfolgt, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Naltrexon zur Unterstützung der Reduktion des Alkoholkonsums nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung in Nr. 2 der Anlage III der AM-RL mit psychosozialer Unterstützung entsprechend der Zulassung.

Es wird davon ausgegangen, dass bei den Patienten, die für eine Behandlung mit Nalmefen nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung infrage kommen, eine Arzneimitteltherapie zur Unterstützung der Reduktion des Alkoholkonsums zwingend angezeigt ist, weil alle in Betracht kommenden niedrigschwelligeren Hilfsangebote (z.B. psychosoziale Beratungsstellen, Selbsthilfegruppen) ausgeschöpft sind.

#### Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

#### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Hinsichtlich einer Arzneimitteltherapie steht mit Naltrexon ein zugelassener Wirkstoff in vorliegender Indikation zur Verfügung. Das zugelassene Anwendungsgebiet von Naltrexon lautet: „Adepend® 50mg Filmtabletten werden angewendet als Teil eines umfassenden Therapieprogramms gegen Alkoholabhängigkeit zur Reduktion des

Rückfallrisikos, als unterstützende Behandlung in der Abstinenz und zur Minderung des Verlangens nach Alkohol.“ Wenngleich das zugelassene Anwendungsgebiet von Naltrexon nicht ausschließlich auf die Reduktion des Alkoholkonsums bei Alkoholabhängigkeit abstellt, wird die vorliegende Indikation von Nalmefen in Bezug auf das Anwendungsgebiet von Naltrexon (Adepend<sup>®</sup>), insbesondere unter dem Gesichtspunkt der Anwendungsoption „zur Minderung des Verlangens nach Alkohol“, als umfasst erachtet.

- zu 2. Hinsichtlich nicht-medikamentöser Therapien sind die Psychotherapie sowie Maßnahmen der psychosozialen Unterstützung, angesichts ihres Stellenwerts in der Therapie der Alkoholabhängigkeit bzw. Suchterkrankungen im Allgemeinen, als Behandlungsoptionen zu nennen. Nach den Maßgaben der Psychotherapie-Richtlinie des G-BA kann eine Psychotherapie als Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung nur erbracht werden, wenn der Zustand der Suchtmittelfreiheit beziehungsweise Abstinenz bereits vorliegt oder dieser bis zum Ende von maximal 10 Behandlungsstunden erreicht werden kann. Nach diesen Maßgaben kommt für die vorliegende Indikation, in der die Patienten erst auf eine Abstinenztherapie hingeführt werden, eine Psychotherapie nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.
- zu 3. Die Maßgaben der Verordnungseinschränkung nach Anlage III der AM-RL in Nummer 2 vom Beschluss vom 20.02.2014 hinsichtlich der Zielpopulation und der maximalen Verordnungsdauer sind zu berücksichtigen.
- zu 4. Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse, der durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet wurde, stellt Naltrexon eine zweckmäßige Therapie für die vorliegende Indikation dar. In Leitlinien werden Naltrexon oder Acamprosat für eine pharmakologische Intervention genannt, die im Rahmen einer Behandlung zur Reduktion des Alkoholkonsums in Betracht gezogen werden kann. Dabei wird der Reduktion des Alkoholkonsums als ein intermediäres Ziel in der Behandlung der Alkoholabhängigkeit, unter bestimmten Voraussetzungen, ein Stellenwert beigemessen.

In der Behandlung von alkoholabhängigen Patienten wird eine Arzneimitteltherapie in der Regel nicht als alleinige Maßnahme, sondern im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes mit bzw. als Ergänzung zu weiteren Maßnahmen durchgeführt. Hierzu zählen verschiedene Formen der psychosozialen Unterstützung, die in Art und Umfang sehr unterschiedlich gestaltet sein können. Ein definierter Standard in der psychosozialen Unterstützung lässt sich nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht bestimmen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

#### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nalmefen wie folgt bewertet:

Der Zusatznutzen von Nalmefen ist gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Naltrexon) nicht belegt.

Begründung:

Da keine direkten vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, führt der pharmazeutische Unternehmer den Nachweis des Zusatznutzens über

einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher gegenüber Naltrexon über den gemeinsamen Brückenkompator Placebo durch.

Dafür schließt der pharmazeutische Unternehmer auf der Naltrexon-Seite sieben placebo-kontrollierte Studien (Anton 2005, Balldin 2003, Heinälä 2001, Morris 2001, O'Malley 2003, O'Malley 2008, Volpicelli 1997) und auf der Nalmefen-Seite die placebokontrollierten Studien 12013A 12014A, 12023A, CPH-101-0801 ein.

Die Nalmefen-Studien 12014A, 12023A und CPH-101-0801 hatten eine Behandlungsdauer von 24 bzw. 28 Wochen, Studie 12013A eine Behandlungsdauer von 52 Wochen. In allen Studien wurde zusätzlich zur medikamentösen Behandlung eine unterstützende psychosoziale Therapie durchgeführt.

Da in der Studie CPH-101-0801 eine nicht zulassungskonforme Anpassung der Nalmefen-Dosierung (auf 40 mg/Tag bzw. 10 mg/Tag) erlaubt war, wurden in dieser Studie nur etwa 67% der Patienten mit 20 mg/Tag behandelt. Die Studie CPH-101-0801 kann nicht für die Nutzenbewertung eingeschlossen werden, da keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation vorliegen.

Aufgrund der Einschränkung der Zulassung für Nalmefen auf Patienten, deren Alkoholkonsum sich auf einem hohen Niveau<sup>2</sup> befindet, sind aus den placebokontrollierten Nalmefenstudien nur die Teilpopulationen für die Nutzenbewertung mit mindestens hohem drinking risk level (Alkoholkonsum > 40 g/Tag für Frauen und > 60 g/Tag für Männer) relevant. Der pharmazeutische Unternehmer hat Auswertungen dieser Teilpopulationen (zwischen 28 % und 58 % der Studien-Patienten) vorgelegt. Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer für jede Nalmefen-Studie auch Daten für 12 Wochen vor, um die Vorgaben aus der Verordnungseinschränkung zu berücksichtigen.

Die Naltrexon-Studien hatten eine Behandlungsdauer von 12 bis 32 Wochen, jedoch ist keine der eingeschlossenen Studien zur Beantwortung der der Nutzenbewertung zugrundeliegenden Fragestellung geeignet.

In der Studie Heinälä 2001 erhielten die Patienten in der 20-wöchigen Hauptphase entgegen den Empfehlungen der Fachinformation Naltrexon nach Bedarf. Da die Patienten während dieser Phase, in Abhängigkeit vom Studienarm, nur noch zwischen 2,1 und 3,4 Tabletten pro Woche einnahmen, entspricht dies weniger als der Hälfte der empfohlenen Dosis, so dass der Effekt von Naltrexon unterschätzt werden könnte. Daten für die ersten 12 Wochen der Studie, in denen die Patienten täglich Naltrexon einnahmen, wären für die Nutzenbewertung relevant gewesen. Für diesen Zeitraum liegen jedoch keine relevanten Auswertungen vor.

Aufgrund der in den Naltrexon-Studien (Anton 2005, Balldin 2003, Morris 2001, O'Malley 2003, O'Malley 2008, Volpicelli 1997) gewählten Einschlusskriterien sind die Patientenpopulationen nicht mit der ausgewählten Teilpopulation der Nalmefen-Studien vergleichbar. In den Einschlusskriterien dieser Naltrexon-Studien ist bestimmt, dass die Patienten vor Studienbeginn (je nach Studie) mindestens drei bis mindestens 14 Tage abstinent sein mussten. So bestand z.B. für die Studie Balldin 2003 die Anforderung von mind. 14 und max. 28 zusammenhängenden Abstinentztagen vor Randomisierung, bei Morris 2001: von mind. 3 und max. 30 Abstinentztagen vor Studienbeginn und bei Volpicelli 1997 wurde eine kürzlich abgeschlossene medizinische Entgiftung gefordert, wobei jedoch die Anzahl abstinenter Tage nicht über 21 liegen sollte. Die in die Naltrexon-Studien eingeschlossenen Patienten waren

---

<sup>2</sup> Basierend auf der Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) Männer > 60 g Alkohol/Tag, Frauen > 40 g Alkohol/Tag.

demnach Patienten mit weniger hohem Risikokonsum, die Ihren Alkoholkonsum nach dem ersten Screening (entsprechend den Einschlusskriterien) einschränken konnten. In den Studien wurden damit gerade keine Patienten eingeschlossen, deren Alkoholkonsum sich auf einem weiterhin hohen Risikoniveau befindet. Allein die Tatsache, dass die Patienten vor Studienbeginn einige Tage bis Wochen abstinent sein mussten und dieser Anforderung gerecht werden konnten, macht deutlich, dass die Patientenpopulation nicht vergleichbar ist mit der Teilpopulation der Nalmefen-Studie, deren Alkoholkonsum sich auf einem hohen Risikoniveau befand.

Die Naltrexon-Studien waren entsprechend vorwiegend auf die Therapieziele „Reduktion des Rückfallrisikos“ und „unterstützende Behandlung in der Abstinenz“ ausgerichtet. Die Therapieziele der „Minderung des Verlangens nach Alkohol“ bzw. der „Reduktion eines akut hohen Alkoholkonsums“ (siehe Anwendungsgebiet von Naltrexon) sind von der o.g. Rückfallprophylaxe deutlich zu unterscheidende Therapieziele. Folglich waren die Studien auf verschiedene Therapiestrategien und –ziele ausgerichtet.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs können daher nicht im Sinne der Fragestellung des zu bewertenden Arzneimittels „Reduktion des Alkoholkonsums bei erwachsenen Patienten mit Alkoholabhängigkeit“ valide interpretiert werden.

Insgesamt liegen keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Nalmefen vor.

Dem kann nicht entgegengehalten werden, dass der G-BA mit der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bereits vorab bestätigt habe, dass ein indirekter Vergleich für das zu bewertende Arzneimittel (hier: Nalmefen) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (hier: Naltrexon) durchführbar sei. Denn die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt einer von der vergleichenden Nutzenbewertung im engeren Sinne (neuer Wirkstoff versus Komparator) zu unterscheidenden gesetzlichen Zweckrichtung und damit einhergehend auch einer davon zu unterscheidenden methodischen Fragestellung. Sinn und Zweck der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist es, aus dem Bestand der bei Markteintritt eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnungsfähigen bzw. erbringbaren medizinischen Leistungen diejenige zu identifizieren bzw. auszuwählen, die in dem Anwendungsgebiet des neuen Wirkstoffes als zweckmäßige Therapie, gegebenenfalls im Sinne eines Therapiestandards, für einen Vergleich in Betracht kommt. Die Kriterien, gemäß derer dieser Bewertungsprozess durchzuführen ist, sind durch § 6 AM-NutzenV abschließend vorgegeben und in 5. Kap. § 6 VerfO in konkretisierender Weise übernommen worden. Danach erfolgt die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch einen Vergleich der in dem Anwendungsgebiet des neuen Wirkstoffes in Betracht kommenden verordnungsfähigen bzw. erbringbaren medizinischen Leistungen untereinander unter der medizinischen Fragestellung, welcher dieser Therapien nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse, gegebenenfalls durch den Nachweis von klinischen Endpunktstudien, als zweckmäßiger Vergleichstherapie der Vorzug zu geben ist. Die Frage, welche methodischen Optionen mit welcher Erfolgsaussicht die zu bestimmende zweckmäßige Vergleichstherapie dem pU für den Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber dem neuen Wirkstoff (direkter oder indirekter Vergleich) ermöglicht, ist danach weder rechtlich als Entscheidungskriterium vorgesehen noch ist sie aus methodischer Sicht für den für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzunehmenden Binnenvergleich der in Betracht kommenden Therapien inhaltlich ergiebig. Diese Fragestellung betrifft vielmehr die nachgelagerte Nutzenbewertung im engeren Sinne, namentlich, ob und in welchem Ausmaß ein Zusatznutzen des neuen Wirkstoffes gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht. Die insoweit zu treffende Entscheidung, mit welchen methodischen Instrumenten ein Zusatznutzen des neuen Wirkstoffes

gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wissenschaftlich einwandfrei geführt werden kann, obliegt nach der gesetzlichen Konzeption der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V der Darlegungs- und Beweislast des pharmazeutischen Unternehmers. Dem entspricht in systematischer Hinsicht, dass weder im Rahmen der Beratung des pharmazeutischen Unternehmers nach 5.Kap. § 7 Abs.1 Satz 3 VerfO noch in der Vorprüfung des Dossiers nach § 4 Abs.5 Satz 4 AM-NutzenV i.V.m. 5.Kap. § 11 VerfO eine inhaltliche Prüfung von Daten im Hinblick auf eine zukünftige Dossiereinreichung bzw. des Dossiers im Hinblick auf die Nutzenbewertung vorgenommen wird.

Zusammengenommen wird bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geprüft, ob die erforderliche Güte der Studiengrundlage für die zweckmäßige Vergleichstherapie hinsichtlich Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz hinreichend ist, einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel zuzulassen.

Der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann somit keine Präjudizwirkung für das sich anschließende Verfahren der vergleichenden Nutzenbewertung beigemessen werden dergestalt, dass mit der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie der G-BA bereits vorab bestätigt habe, dass ein indirekter Vergleich für das zu bewertende Arzneimittel (hier: Nalmefen) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (hier: Naltrexon) durchführbar sei.

Die Anwendung von Nalmefen und Naltrexon soll im Rahmen eines umfassenden Therapiekonzeptes erfolgen, welches anhand der Zulassung nicht begrenzt oder definiert ist. Eine Einschränkung für die Auswahl von Naltrexon-Studien aufgrund unterschiedlicher Kategorien bestimmter Interventionen der nichtmedikamentösen Begleittherapie hat zur Folge, dass möglicherweise relevante Studien nicht eingeschlossen wurden. Vor dem Hintergrund des Erkrankungsbildes ist eine adäquate kontinuierliche psychosoziale Unterstützung jedoch wünschenswert und erforderlich. Da aber die Patientenpopulationen der Nalmefen- und der Naltrexon-Studien nicht hinreichend vergleichbar sind, um die Ergebnisse des indirekten Vergleiches zu interpretieren, sei es dahingestellt, ob eine Kategorisierung der nichtmedikamentösen Begleittherapie sachgerecht ist.

#### FAZIT:

Aufgrund der Heterogenität der Patientenpopulationen hinsichtlich der Einschlusskriterien in den Studien sowie der Therapieziele sind die in sechs von sieben Naltrexon-Studien untersuchten Patienten nicht mit denjenigen Patienten der Nalmefen-Studien, bei denen sich der Alkoholkonsum auf einem hohen Niveau befindet und die ihren Konsum nicht bereits nach dem ersten Screening reduziert hatten, vergleichbar. In der verbleibenden Naltrexon-Studie (Heinälä 2001) wurde Naltrexon nicht fachinformationskonform eingesetzt. Aussagen zum Zusatznutzen von Nalmefen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Naltrexon) sind deshalb aus dem vorgelegten indirekten Vergleich nicht ableitbar. Der Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

#### 2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der Anzahl der Patienten werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.

### 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Aufgrund der krankheitsspezifischen Besonderheiten soll die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Nalmefen nur durch in der Therapie der Alkoholabhängigkeit erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen. Weiterhin ist der Behandlungsfortschritt der Patienten einzuschätzen um die Notwendigkeit der Fortsetzung der Arzneimitteltherapie zu beurteilen.

### 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2015).

Aufgrund der Maßgaben der Verordnungseinschränkung nach Anlage III der AM-RL in Nummer 2 kann die Verordnung für Arzneimittel zur Unterstützung der Reduktion des Alkoholkonsums bei alkoholkranken Patienten bis zu drei Monate erfolgen; in begründeten Ausnahmefällen kann die Verordnung um längstens weitere drei Monate verlängert werden.

Diese Maßgaben wurden in der Kostendarstellung berücksichtigt.

Die empfohlene Dosis von Naltrexon für Erwachsene beträgt 50 mg pro Tag (1 Filmtablette pro Tag).

Nalmefen wird nach Bedarf eingenommen. Die maximale Dosis ist eine Filmtablette pro Tag. Auf der Grundlage der Angaben in der Fachinformation ist es möglich, dass die Patienten nur eine Filmtablette während der Behandlung einnehmen oder täglich eine Filmtablette über den gesamten Behandlungszeitraum. Die Angaben im Beschluss bilden folglich die Spanne eines Mindest- und Maximalbedarfes dar. Der tatsächliche Verbrauch ist patientenindividuell unterschiedlich. In klinischen Studien zu Nalmefen lag der Durchschnittsverbrauch innerhalb von 3 Monaten bei ca. 50 Filmtabletten und innerhalb von 6 Monaten bei ca. 100 Filmtabletten, was einer Einnahme an jedem 2. Tag gleichkommen würde.

Bei der Berechnung des Verbrauches für Nalmefen ist Weiterhin zu berücksichtigen, dass in der Regel die Behandlung mit Nalmefen mit der Verordnung einer kleinen Packungsgröße (14 Filmtabletten) begonnen wird und bei Ansprechen des Patienten die Verordnung fortgesetzt wird. Dies stellt somit die Untergrenze der Therapiekosten dar.

#### Kosten der Arzneimittel:

Berechnungsgrundlage:

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen ermittelt. Mit der Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Absatz 1, 1a, 3a) und nach § 130 Absatz 1 SGB V erhoben.

Da die Gabe von Naltrexon und Nalmefen auf 3 bzw. 6 Monate begrenzt ist wurden die für diese Therapiedauer benötigten ganzen Packungen für die Kostenberechnung zu Grunde gelegt.

### Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Eine Testung auf Opiatfreiheit ist sowohl in der Fachinformation von Nalmefen als auch bei Naltrexon verankert. Folglich bestehen bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme dieser ärztlichen Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Regelmäßige Laborleistungen, wie z. B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer langfristigen Behandlung innerhalb des therapeutischen Gesamtkonzeptes hinausgehen, werden nicht berücksichtigt.

### **3. Bürokratiekosten**

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

### **4. Verfahrensablauf**

Erstmalig hatte sich der pharmazeutische Unternehmer des neuen Wirkstoffes Nalmefen am 18.12.2012 mit einer Beratungsfrage nach § 8 AM-NutzenV an den G-BA gewandt, um klären zu lassen, ob der neue Wirkstoff Nalmefen dem Geltungsbereich der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V unterfällt. Auf die Anfrage teilte der G-BA dem pharmazeutischen Unternehmer mit, dass der Wirkstoff Nalmefen als Alkoholentwöhnungsmittel durch die Regelung in Nr.2 der Anlage III der AM-RL i.V.m. § 92 Abs.1 S.2 Nr.6 SGB V von der Versorgung nach § 31 Abs.1 SGB V ausgeschlossen sei und deshalb nicht als erstattungsfähiges Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff im Sinne des § 35a Abs.1 S.1 SGB V angesehen werden könne; der Wirkstoff unterliege deshalb nicht dem Geltungsbereich der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Aus Anlass dieser Anfrage hatte der G-BA in der Folgezeit ein Verfahren zur Aktualisierung und Änderung der Nr.2 der Anlage III der AM-RL eingeleitet und die Regelung durch Beschluss vom 20. Februar 2014 wie folgt gefasst:

„2. Mittel zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit

- a) ausgenommen zur Unterstützung der Aufrechterhaltung der Abstinenz bei alkoholkranken Patienten im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzepts mit begleitenden psychosozialen und soziotherapeutischen Maßnahmen.
- b) ausgenommen zur Unterstützung der Reduktion des Alkoholkonsums bei alkoholkranken Patienten, die auf eine Abstinenztherapie hingeführt werden, für die aber entsprechende Therapiemöglichkeiten nicht zeitnah zur Verfügung stehen. Die Verordnung kann bis zu drei Monate erfolgen; in begründeten Ausnahmefällen kann die Verordnung um längstens weitere drei Monate verlängert werden. Die Einleitung darf nur durch in der Therapie der Alkoholabhängigkeit erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Der Einsatz von Arzneimitteln zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit ist im Hinblick auf das therapeutische Gesamtkonzept besonders zu dokumentieren.“

Nach seiner Nichtbeanstandung durch das BMG und Veröffentlichung im Bundesanzeiger ist der Beschluss zur Änderung der Nr.2 in Anlage III der AM-RL am 13.Mai 2014 in Kraft getreten. Seit Inkrafttreten der Regelung in Nr.2 Buchst.b) der Anlage III der AM-RL ist der Wirkstoff Nalmefen eingeschränkt verordnungsfähig und damit auch erstattungsfähig im Sinne des § 35a Abs.1 S.2 SGB V.

Parallel zum Verfahren der Änderung der Nr.2 der Anlage III der AM-RL hatte der pharmazeutische Unternehmer mit Schreiben vom 21. Oktober 2013 eingegangen am 23. Oktober 2013 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 25. März 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 16. April 2014 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 6. August 2014 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 1. September 2014 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Nalmefen ist der 1. September 2014.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. September 2014 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Nalmefen beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. November 2014 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Dezember 2014 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Dezember 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 12. Januar 2015 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. Februar 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Februar 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung                     | Datum                              | Beratungsgegenstand   |
|-----------------------------|------------------------------------|---|
| Plenum                      | 20. Februar 2014                   | Änderungen in Anlage III der AM-RL in Nummer 2  |
| Unterausschuss Arzneimittel | 25. März 2014                      | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie  |
| Unterausschuss Arzneimittel | 7. Oktober 2014                    | Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers                |
| AG § 35a                    | 6. Januar 2015                     | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung          |
| Unterausschuss Arzneimittel | 12. Januar 2015                    | Durchführung der mündlichen Anhörung  |
| AG § 35a                    | 19. Januar 2015<br>3. Februar 2015 | Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens |
| Unterausschuss Arzneimittel | 10. Februar 2015                   | Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage   |
| Plenum                      | 19. Februar 2015                   | Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL                                     |

Berlin, den 19. Februar 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **5. Beschluss**

### **des Gemeinsamen Bundesausschusses**

### **über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nalmefen**

Vom 19. Februar 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. Februar 2015 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 22. Januar 2015 (BAnz AT 10.03.2015 B3), wie folgt zu ändern:

**Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Nalmefen wie folgt ergänzt:**

## Nalmefen

Beschluss vom: 19. Februar 2015  
In Kraft getreten am: 19. März 2015  
(BAnz AT 10.03.2015 B3)

### Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Selincro<sup>®</sup> wird zur Reduktion des Alkoholkonsums bei erwachsenen Patienten mit Alkoholabhängigkeit angewendet, deren Alkoholkonsum sich auf einem hohen Risikoniveau befindet (DRL: drinking risk level) [siehe Abschnitt 5.1], bei denen keine körperlichen Entzugserscheinungen vorliegen und für die keine sofortige Entgiftung erforderlich ist.

Selincro<sup>®</sup> sollte nur in Verbindung mit kontinuierlicher psychosozialer Unterstützung, die auf Therapieadhärenz und eine Reduktion des Alkoholkonsums zielt, verschrieben werden.

Die Behandlung mit Selincro<sup>®</sup> sollte nur bei Patienten eingeleitet werden, deren Alkoholkonsum sich 2 Wochen nach einer initialen Untersuchung weiterhin auf einem hohen Risikoniveau befindet.

|  |
|--|
| <b>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> |
|--|

### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Für Nalmefen zur Reduktion des Alkoholkonsums bei alkoholabhängigen Patienten, deren Alkoholkonsum sich auf einem hohen Risikoniveau befindet (DRL: drinking risk level), bei denen keine körperlichen Entzugserscheinungen vorliegen und für die keine sofortige Entgiftung erforderlich ist, und dessen Verordnung nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung in Anlage III Nummer 2 der Arzneimittel-Richtlinie erfolgt, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Naltrexon zur Unterstützung der Reduktion des Alkoholkonsums nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung in Anlage III Nummer 2 der Arzneimittel-Richtlinie mit psychosozialer Unterstützung entsprechend der Zulassung.

### Hinweis:

*Es wird davon ausgegangen, dass bei den Patienten, die für eine Behandlung mit Nalmefen nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung infrage kommen, eine Arzneimitteltherapie zur Unterstützung der Reduktion des Alkoholkonsums zwingend angezeigt ist, weil alle in Betracht kommenden niedrigschwelligeren Hilfsangebote (z.B. psychosoziale Beratungsstellen, Selbsthilfegruppen) ausgeschöpft sind.*

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Naltrexon):

Der Zusatznutzen ist nicht belegt.

## 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 220 000 – 248 000

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Selincro® (Wirkstoff: Nalmefen) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 26. November 2014):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002583/WC500140255.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002583/WC500140255.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Nalmefen darf nur durch in der Therapie der Alkoholabhängigkeit erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Das Ansprechen des Patienten auf die Behandlung und die Notwendigkeit der Fortsetzung der Arzneimitteltherapie sollte regelmäßig (z.B. monatlich) erhoben werden. Der Arzt sollte weiterhin die Fortschritte des Patienten bezüglich der Reduktion des Alkoholkonsums, allgemeiner Funktionsfähigkeit, Therapieadhärenz und möglicher Nebenwirkungen einschätzen.

## 4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

| Bezeichnung der Therapie       | Behandlungsmodus             | Dauer der Behandlung pro Patient pro Jahr                      | Behandlungstage pro Patient pro Jahr                                |
|--------------------------------|------------------------------|--|---|
| zu bewertendes Arzneimittel    |                              |  |   |
| Nalmefen                       | bei Bedarf                   | patientenindividuell<br>1 Tag bis<br>3 - 6 Monate <sup>1</sup> | patientenindividuell<br>1 Tag<br>maximal 90 - 183 Tage <sup>1</sup> |
| zweckmäßige Vergleichstherapie |                              |  |   |
| Naltrexon                      | kontinuierlich<br>1x täglich | 3 - 6 Monate <sup>1</sup>                                      | maximal 90 - 183 Tage <sup>1</sup>                                  |

<sup>1</sup> Gemäß AM-RL Anlage III Nr.2: Die Verordnung kann bis zu drei Monate erfolgen; in begründeten Ausnahmefällen kann die Verordnung um längstens weitere drei Monate verlängert werden.

### Verbrauch:

| Bezeichnung der Therapie       | Wirkstärke (mg) | Menge pro Packung (Tabletten) | Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)                                 | Jahresdurchschnittsverbrauch (Packungen) |
|--------------------------------|-----------------|-------------------------------|--|--|
| zu bewertendes Arzneimittel    |                 |                               |  |  |
| Nalmefen <sup>2</sup>          | 18 mg           | 14 St<br>49 St                | bei Bedarf<br>mindestens 1 Tablette<br>90 Tabletten bis<br>183 Tabletten | 1 x 14 St<br>2 x 49 St<br>4 x 49 St      |
| zweckmäßige Vergleichstherapie |                 |                               |  |  |
| Naltrexon <sup>3</sup>         | 50 mg           | 28 St                         | 90 Tabletten bis<br>183 Tabletten  | 4 x 28 St<br>7 x 28 St                   |

### Kosten:

#### **Kosten der Arzneimittel:**

| Bezeichnung der Therapie       | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte     |
|--------------------------------|-------------------------------|---|
| zu bewertendes Arzneimittel    |                               |   |
| Nalmefen 14 St                 | 90,63 €                       | 84,45 €<br>[1,77 € <sup>4</sup> ; 4,41 € <sup>5</sup> ]   |
| Nalmefen 49 St                 | 289,77 €                      | 272,56 €<br>[1,77 € <sup>4</sup> ; 15,44 € <sup>5</sup> ] |
| zweckmäßige Vergleichstherapie |                               |   |
| Naltrexon 28 St                | 124,71€                       | 117,53 €<br>[1,77 € <sup>4</sup> ; 5,41 € <sup>5</sup> ]  |

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2015

#### **Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt**

#### **Jahrestherapiekosten:**

---

<sup>2</sup> 28 Stück Klinikpackung nicht berücksichtigt, Packungsgrößen-optimierte Berechnung: Mindestverbrauch bei 1 Tag Bedarf: 1 x 14 Stück Packung, bei drei Monaten Verordnung: 1 x 14 Stück Packung, 2 x 49 Stück Packung, bei sechs Monaten 1 x 14 Stück Packung, 4 x 49 Stück Packung, Verwurf einberechnet.

<sup>3</sup> Packungsgrößen-optimierte Berechnung: bei drei Monaten Verordnung (ca. 90 Tage) 4 x 28 Stück Packung, bei sechs Monaten Verordnung (ca. 183 Tage) 7 x 28 Stück Packung, Verwurf einberechnet

<sup>4</sup> Rabatt nach § 130 SGB V.

<sup>5</sup> Rabatt nach § 130a SGB V.

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten pro Patient                     |
|--------------------------|--|
| Nalmefen                 | 84,45 € - 628,57 € (3 Monate) - 1174,69 € (6 Monate) |
| Naltrexon                | 470,12 € (3 Monate) - 822,71 € (6 Monate)            |

**Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 19. Februar 2015 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 19. Februar 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 6. Anhang

### 6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



**Bundesanzeiger**

Herausgegeben vom  
Bundesministerium der Justiz  
und für Verbraucherschutz  
[www.bundesanzeiger.de](http://www.bundesanzeiger.de)

**Bekanntmachung**

Veröffentlicht am Mittwoch, 18. März 2015  
BAnz AT 18.03.2015 B4  
Seite 1 von 3

## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Nalmefen**

Vom 19. Februar 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. Februar 2015 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 22. Januar 2015 (BAnz AT 10.03.2015 B3), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Nalmefen wie folgt ergänzt:

#### **Nalmefen**

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Selincro<sup>®</sup> wird zur Reduktion des Alkoholkonsums bei erwachsenen Patienten mit Alkoholabhängigkeit angewendet, deren Alkoholkonsum sich auf einem hohen Risikoniveau befindet (DRL: drinking risk level) [siehe Abschnitt 5.1], bei denen keine körperlichen Entzugserscheinungen vorliegen und für die keine sofortige Entgiftung erforderlich ist.

Selincro<sup>®</sup> sollte nur in Verbindung mit kontinuierlicher psychosozialer Unterstützung, die auf Therapieadhärenz und eine Reduktion des Alkoholkonsums zielt, verschrieben werden.

Die Behandlung mit Selincro<sup>®</sup> sollte nur bei Patienten eingeleitet werden, deren Alkoholkonsum sich 2 Wochen nach einer initialen Untersuchung weiterhin auf einem hohen Risikoniveau befindet.

#### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Für Nalmefen zur Reduktion des Alkoholkonsums bei alkoholabhängigen Patienten, deren Alkoholkonsum sich auf einem hohen Risikoniveau befindet (DRL: drinking risk level), bei denen keine körperlichen Entzugserscheinungen vorliegen und für die keine sofortige Entgiftung erforderlich ist, und dessen Verordnung nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung in Anlage III Nummer 2 der Arzneimittel-Richtlinie erfolgt, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Naltrexon zur Unterstützung der Reduktion des Alkoholkonsums nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung in Anlage III Nummer 2 der Arzneimittel-Richtlinie mit psychosozialer Unterstützung entsprechend der Zulassung.

**Hinweis:**

Es wird davon ausgegangen, dass bei den Patienten, die für eine Behandlung mit Nalmefen nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung infrage kommen, eine Arzneimitteltherapie zur Unterstützung der Reduktion des Alkoholkonsums zwingend angezeigt ist, weil alle in Betracht kommenden niedrighschwelligeren Hilfsangebote (z. B. psychosoziale Beratungsstellen, Selbsthilfegruppen) ausgeschöpft sind.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Naltrexon): Der Zusatznutzen ist nicht belegt.

#### **2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

ca. 220 000 bis 248 000

#### **3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Selincro<sup>®</sup> (Wirkstoff: Nalmefen) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 26. November 2014):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002583/WC500140255.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002583/WC500140255.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Nalmefen darf nur durch in der Therapie der Alkoholabhängigkeit erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

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



Das Ansprechen des Patienten auf die Behandlung und die Notwendigkeit der Fortsetzung der Arzneimitteltherapie sollte regelmäßig (z. B. monatlich) erhoben werden. Der Arzt sollte weiterhin die Fortschritte des Patienten bezüglich der Reduktion des Alkoholkonsums, allgemeiner Funktionfähigkeit, Therapieadhärenz und möglicher Nebenwirkungen einschätzen.

**4. Therapiekosten**

Behandlungsdauer:

| Bezeichnung der Therapie              | Behandlungsmodus              | Dauer der Behandlung pro Patient pro Jahr                      | Behandlungstage pro Patient pro Jahr                                |
|---------------------------------------|-------------------------------|--|---|
| <b>zu bewertendes Arzneimittel</b>    |                               |  |   |
| Nalmefen                              | bei Bedarf                    | patientenindividuell<br>1 Tag bis<br>3 – 6 Monate <sup>1</sup> | patientenindividuell<br>1 Tag<br>maximal 90 – 183 Tage <sup>1</sup> |
| <b>zweckmäßige Vergleichstherapie</b> |                               |  |   |
| Naltrexon                             | kontinuierlich<br>1 x täglich | 3 – 6 Monate <sup>1</sup>                                      | maximal 90 – 183 Tage <sup>1</sup>                                  |

Verbrauch:

| Bezeichnung der Therapie              | Wirkstärke (mg) | Menge pro Packung (Tabletten) | Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)                                 | Jahresdurchschnittsverbrauch (Packungen)       |
|---------------------------------------|-----------------|-------------------------------|--|--|
| <b>zu bewertendes Arzneimittel</b>    |                 |                               |  |  |
| Nalmefen <sup>2</sup>                 | 18 mg           | 14 St<br>49 St                | bei Bedarf<br>mindestens 1 Tablette<br>90 Tabletten bis<br>183 Tabletten | mindestens 1 x 14 St<br>2 x 49 St<br>4 x 49 St |
| <b>zweckmäßige Vergleichstherapie</b> |                 |                               |  |  |
| Naltrexon <sup>3</sup>                | 50 mg           | 28 St                         | 90 Tabletten bis<br>183 Tabletten  | 4 x 28 St<br>7 x 28 St                         |

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

| Bezeichnung der Therapie              | Kosten (Apothekenabgabepreis) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte     |
|---------------------------------------|-------------------------------|---|
| <b>zu bewertendes Arzneimittel</b>    |                               |   |
| Nalmefen 14 St                        | 90,63 €                       | 84,45 €<br>[1,77 € <sup>4</sup> ; 4,41 € <sup>5</sup> ]   |
| Nalmefen 49 St                        | 289,77 €                      | 272,56 €<br>[1,77 € <sup>4</sup> ; 15,44 € <sup>5</sup> ] |
| <b>zweckmäßige Vergleichstherapie</b> |                               |   |
| Naltrexon 28 St                       | 124,71 €                      | 117,53 €<br>[1,77 € <sup>4</sup> ; 5,41 € <sup>5</sup> ]  |

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Jahrestherapiekosten:

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten pro Patient                      |
|--------------------------|---|
| Nalmefen                 | 84,45 € – 628,57 € (3 Monate) – 1 174,69 € (6 Monate) |
| Naltrexon                | 470,12 € (3 Monate) – 822,71 € (6 Monate)             |

<sup>1</sup> Gemäß AM-RL Anlage III Nummer 2: Die Verordnung kann bis zu drei Monate erfolgen; in begründeten Ausnahmefällen kann die Verordnung um längstens weitere drei Monate verlängert werden.

<sup>2</sup> 28 Stück Klinikpackung nicht berücksichtigt, Packungsgrößen-optimierte Berechnung: Mindestverbrauch bei 1 Tag Bedarf: 1 x 14 Stück Packung, bei drei Monaten Verordnung: 1 x 14 Stück Packung, 2 x 49 Stück Packung, bei sechs Monaten Verordnung 1 x 14 Stück Packung, 4 x 49 Stück Packung, Verwurf einberechnet.

<sup>3</sup> Packungsgrößen-optimierte Berechnung: bei drei Monaten Verordnung: (ca. 90 Tage) 4 x 28 Stück Packung, bei sechs Monaten Verordnung (ca. 183 Tage) 7 x 28 Stück Packung, Verwurf einberechnet.

<sup>4</sup> Rabatt nach § 130 SGB V.

<sup>5</sup> Rabatt nach § 130a SGB V.



II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 19. Februar 2015 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 19. Februar 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

---

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 1. September 2014 ein Dossier zum Wirkstoff Nalmefen eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Dezember 2014 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*wird analog der Tragenden Gründe eingefügt*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses „Arzneimittel“ zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

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

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

# 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V](#) /
- [Nalmefen](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nalmefen

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Nalmefen
- **Handelsname:** Selincro®
- **Therapeutisches Gebiet:** Alkoholbedingte Erkrankungen (Psychische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Lundbeck GmbH

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.09.2014
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.12.2014
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.12.2014
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2015
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Für die Nutzenbewertung werden die nach der Verfahrensordnung des G-BA 5. Kapitel § 17 Abs. 1 Satz 5 VerfO als erforderlich bezeichneten angeforderten Angaben vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigt.

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2014-09-01-D-127)

- [Modul 1 \(225.5 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-611/2014-08-28\\_Modul1\\_Nalmefen.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-611/2014-08-28_Modul1_Nalmefen.pdf))
- [Modul 2 \(268.6 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-612/2014-08-28\\_Modul2\\_Nalmefen.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-612/2014-08-28_Modul2_Nalmefen.pdf))

- [Modul 3 \(942.3 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-613/2014-08-28\\_Modul3A\\_Nalmefen.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-613/2014-08-28_Modul3A_Nalmefen.pdf))
- [Modul 4 \(9.2 MB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-614/2014-08-28\\_Modul4A\\_Nalmefen.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-614/2014-08-28_Modul4A_Nalmefen.pdf))
- [Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO \(129.0 kB, PDF\)](#)  
(<http://www.g-ba.de/downloads/92-975-615/Unterlage-nach-5Kapitel-%C2%A717-Abs1-VerfO.pdf>)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(450.8 kB, PDF\)](#)

(<https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-135/Informationen%20zur%20zweckm%C3%A4%C3%9Figen%20Vergleichstherapie%20b.pdf>)

## Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Nalmefen (Selincro)

Selincro wird zur Reduktion des Alkoholkonsums bei erwachsenen Patienten mit Alkoholabhängigkeit angewendet, deren Alkoholkonsum sich auf einem hohen Risikoniveau befindet (DRL: drinking risk level) [siehe Abschnitt 5.1], bei denen keine körperlichen Entzugserscheinungen vorliegen und für die keine sofortige Entgiftung erforderlich ist.

Selincro sollte nur in Verbindung mit kontinuierlicher psychosozialer Unterstützung, die auf Therapieadhärenz und eine Reduktion des Alkoholkonsums zielt, verschrieben werden.

Die Behandlung mit Selincro sollte nur bei Patienten eingeleitet werden, deren Alkoholkonsum sich 2 Wochen nach einer initialen Untersuchung weiterhin auf einem hohen Risikoniveau befindet.

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für Nalmefen zur Reduktion des Alkoholkonsums bei alkoholabhängigen Patienten, deren Alkoholkonsum sich auf einem hohen Risikoniveau befindet (DRL: drinking risk level), bei denen keine körperlichen Entzugserscheinungen vorliegen und für die keine sofortige Entgiftung erforderlich ist, und dessen Verordnung nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung in Anlage III Nummer 2 der Arzneimittel-Richtlinie erfolgt, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Naltrexon zur Unterstützung der Reduktion des Alkoholkonsums nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung in Anlage III Nummer 2 der Arzneimittel-Richtlinie mit psychosozialer Unterstützung entsprechend der Zulassung.

### Hinweis:

Es wird davon ausgegangen, dass bei den Patienten, die für eine Behandlung mit Nalmefen nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung infrage kommen, eine Arzneimitteltherapie zur Unterstützung der Reduktion des Alkoholkonsums zwingend angezeigt ist, weil alle in Betracht kommenden niedrigschwelligeren Hilfsangebote (z.B. psychosoziale Beratungsstellen, Selbsthilfegruppen) ausgeschöpft sind.

Stand der Information: März 2013

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.12.2014 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(365.5 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-616/2014-12-01\\_Nalmefen\\_Nutzenbewertung\\_IQWiG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-616/2014-12-01_Nalmefen_Nutzenbewertung_IQWiG.pdf))

## Stellungnahmeverfahren

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.12.2014
- Mündliche Anhörung: 12.01.2015

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)  
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Nalmefen - 2014-09-01-D-127*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155.5 kB, Word\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14\\_AnIII\\_Vorlage-schrift-Stellungnahme.doc](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schrift-Stellungnahme.doc))

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.12.2014** elektronisch an den G-BA ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Nalmefen - 2014-09-01-D-127* zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der

zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 12.01.2015 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 05.01.2015 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Februar 2015). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss



nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 12.01.2015 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

|   |
|---|
| <p><b>Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA<br/>Wirkstoff Nalmefen</b></p> |
|---|

Stand: 06.01.2015

### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup> Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

| Organisation   | Eingangsdatum |
|--|---------------|
| Lundbeck GmbH  | 19.12.2014    |
| Verband Forschender Arzneimittelhersteller   | 18.12.2014    |
| Prof. Dr. med. Jens Reimer, Zentrum für Interdisziplinäre Suchtforschung der Universität Hamburg, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf | 19.12.2014    |
| Dr. Jörg Schnitker<br>Institut für angewandte Statistik GmbH   | 19.12.2015    |
| Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN)                                      | 19.12.2014    |
| Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)  | 22.12.2014    |
| Fachverband Sucht  | 22.12.2014    |

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

| Organisation   | Name  |
|--|---|
| Lundbeck GmbH  | Hr. Dr. Friede<br>Hr. Kessel-Steffen<br>Hr. Dr. Von der Goltz<br>Hr. Prof. Dr. Dierks |
| Verband Forschender Arzneimittelhersteller   | Fr. Orben<br>Hr. Dr. Rasch  |
| Zentrum für Interdisziplinäre Suchtforschung der Universität Hamburg, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf | Hr. Prof. Dr. med. Reimer   |
| Institut für angewandte Statistik GmbH   | Hr. Dr. Schnitker   |
| Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde                  | Hr. Prof. Kiefer  |
| Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft   | Hr. Prof. Dr. med. Baethge<br>Fr. Prof. Dr. med. Gundert-Remy                         |

#### 4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

| Organisation, Name  | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|---|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| <b>Lundbeck GmbH</b>  |         |         |         |         |         |         |
| Hr. Dr. Friede  | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | nein    |
| Hr. Kessel-Steffen  | Ja      | Ja      | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    |
| Hr. Dr. Von der Goltz   | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    |
| Hr. Prof. Dr. Dierks  | Nein    | Ja      | Ja      | Nein    | Nein    | nein    |
| <b>Verband Forschender Arzneimittelhersteller</b>   |         |         |         |         |         |         |
| Fr. Orben   | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    |
| Hr. Dr. Rasch   | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    |
| <b>Zentrum für Interdisziplinäre Suchtforschung der Universität Hamburg, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf</b> |         |         |         |         |         |         |
| Hr. Prof. Dr. med. Reimer   | Nein    | Ja      | Ja      | Ja      | Ja      | nein    |
| <b>Institut für angewandte Statistik GmbH</b>   |         |         |         |         |         |         |
| Hr. Dr. Schnitker   | Ja      | Ja      | Ja      | Nein    | Nein    | nein    |
| <b>Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde</b>                  |         |         |         |         |         |         |
| Hr. Prof. Kiefer  | Nein    | Ja      | Ja      | Ja      | Ja      | nein    |
| <b>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft</b>   |         |         |         |         |         |         |
| Hr. Prof. Dr. med. Baethge  | Ja      | Ja      | Ja      | Nein    | Nein    | Nein    |
| Fr. Prof. Dr. med. Gundert-Remy   | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | Nein    | nein    |

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

### 5.1 Stellungnahme Lundbeck GmbH

|                   |                    |
|-------------------|--------------------|
| Datum             | 19. Dezember 2014  |
| Stellungnahme zu  | Nalmefen/Selincro® |
| Stellungnahme von | Lundbeck GmbH      |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>In der folgenden Stellungnahme belegt Lundbeck mit klinisch-medizinischen, methodischen und rechtlichen Argumenten, dass der im Dossier zu Nalmefen (Selincro<sup>®</sup>) vorgelegte indirekte Vergleich gegenüber Naltrexon, korrekt ist und somit robust und valide den Zusatznutzen von Nalmefen belegt. In unserer Stellungnahme werden die Kritikpunkte des IQWiG widerlegt. Evidenzbasiert bestätigen wir, dass die</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studienpopulationen vergleichbar sind,</li> <li>• in den Studien abgebildeten Therapieziele vergleichbar sind,</li> <li>• Begleittherapien der Studien vergleichbar sind da nur diese zu Lasten der GKV erbracht werden dürfen.</li> </ul> <p>Daher muss der vorgelegte indirekte Vergleich, der den Zusatznutzen von Nalmefen gegenüber Naltrexon robust belegt, in der Entscheidungsfindung des G-BA Berücksichtigung finden.</p> <p>Weiterhin wird in dieser Stellungnahme belegt, dass die Einnahme von Nalmefen bei Bedarf als mittlere, gewichtete Applikationsfrequenz dargestellt werden muss. Nur hierdurch ist sichergestellt, dass die</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Angaben der Fachinformation Selincro<sup>®</sup>,</li> <li>• Vorgaben der Packungsgrößenverordnung und die vom DIMDI entsprechend festgelegten Messzahlen für erstattungsfähige Packungsgrößen,</li> <li>• Daten des höchsten zu Verfügung stehenden Evidenzniveaus berücksichtigt werden.</li> </ul> <p>In der Stellungnahme wird ausgeführt, dass bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten die mittlere, gewichtete Applikationsfrequenz zu-</p> |   |

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|--|---|
| <p>grunde zu legen ist. Dem Versorgungsalltag folgend werden Kosten pro verordneter Packung berücksichtigt.</p>  |   |
| <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss hat im Rahmen des Beratungsgesprächs am 16. April 2014 sowie der Niederschrift vom 13. Juni 2014 (GBA 2014a) den Wirkstoff Naltrexon als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Bewertung des Zusatznutzens von Nalmefen bestimmt. Der G-BA ist sich bewusst, dass die Anwendungsgebiete von Nalmefen und Naltrexon nicht absolut identisch sind, hält aber einen Vergleich für zulässig, da:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) die Reduktion des Alkoholkonsums als Therapieziel vom Anwendungsgebiet von Naltrexon (Adepend®) umfasst wird und</li> <li>2) klinische Studien und systematische Übersichtsarbeiten zu diesem Therapieziel vorliegen.</li> </ol> <p>Nach dieser Maßgabe des G-BA erfüllt die bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie Naltrexon auch das Kriterium von Kapitel 5 § 6 Abs. 3 Nr. 1 VerfO G-BA, weil mit der Reduktion des Alkoholkonsums ein gemeinsames Anwendungsgebiet mit Nalmefen zur Verfügung steht.</p> <p>Das IQWiG schränkt nun in seinem Bericht zur Dossierbewertung von Nalmefen (IQWiG 2014) aber das vom G-BA definierte gemeinsame Anwendungsgebiet von Nalmefen und Naltrexon ein, indem es weiter differenziert nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• unterschiedlichen Populationen: Nämlich Patienten mit hohem Risikoniveau des Alkoholkonsums versus angeblich abstinente Patienten (wir merken dazu jetzt schon an, dass Abstinenz im klinischen Verständnis i.d.R. erst nach einer mehrmonatigen, stationären Therapie erreichbar ist),</li> </ul> | <p>Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.</p> <p>Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p> <p>Hinsichtlich einer Arzneimitteltherapie steht mit Naltrexon ein zugelassener Wirkstoff in vorliegender Indikation zur Verfügung. Das zugelassene Anwendungsgebiet von Naltrexon lautet: „Adepend® 50mg</p> |

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• unterschiedlichen Therapiezielen: Nämlich Reduktion eines akut hohen Alkoholkonsums versus Rückfallprophylaxe.</li> </ul> <p>Bei einer solchen Vorgehensweise des IQWiG verbleibt in Konsequenz aber kein gemeinsames Anwendungsgebiet von Nalmefen und Naltrexon. Das Kriterium des Kapitel 5 § 6 Abs. 3 Nr. 1 VerFO G-BA wäre dann nicht mehr gegeben und die Bestimmung von Naltrexon als zweckmäßige Vergleichstherapie durch den G-BA in Folge dieser weitergehenden Differenzierung durch das IQWiG rechtswidrig.</p> <p>Alternativen zu Naltrexon als zweckmäßige Vergleichstherapie stehen indes lt. G-BA nicht zur Verfügung: Wie der G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch ausführt „steht mit Naltrexon (Adepend®) ein einziges zugelassenes Arzneimittel in vorliegender Indikation zur Verfügung“ (GBA 2014a: 4). Psychotherapie hingegen als nicht-medikamentöse Therapie kommt als Vergleichstherapie nicht in Frage, da die Vorgaben der Psychotherapie-Richtlinie des G-BA beachtet werden müssen (GBA 2014a: 4).</p> <p>Die in Folge der Differenzierung des Anwendungsgebietes durch das IQWiG hervorgerufene Rechtswidrigkeit kann nur aufgelöst werden, indem:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>entweder der G-BA dem Wirkstoff Nalmefen einen Solistenstatus einräumt mit dem Ergebnis, dass keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen ist und damit eine Bewertung des Zusatznutzens alleine aus den Zulassungsstudien heraus möglich ist,</li> </ol> | <p>Filmtabletten werden angewendet als Teil eines umfassenden Therapieprogramms gegen Alkoholabhängigkeit zur Reduktion des Rückfallrisikos, als unterstützende Behandlung in der Abstinenz und zur Minderung des Verlangens nach Alkohol.“ Wenngleich das zugelassene Anwendungsgebiet von Naltrexon nicht ausschließlich auf die Reduktion des Alkoholkonsums bei Alkoholabhängigkeit abstellt, wird die vorliegende Indikation von Nalmefen in Bezug auf das Anwendungsgebiet von Naltrexon (Adepend®), insbesondere unter dem Gesichtspunkt der Anwendungsoption „zur Minderung des Verlangens nach Alkohol“, als umfasst erachtet.</p> <p>Die Betrachtung von „Patienten mit hohem Risikoniveau des Alkoholkonsums“ ist auf den Wortlaut des Anwendungsgebietes von Nalmefen zurückzuführen, da nur diese Patientenpopulation explizit von der Zulassung von Nalmefen erfasst ist, während das Anwendungsgebiet von Naltrexon keine Einschränkung hinsichtlich der Höhe des Risikoniveaus des Alkoholkonsums beinhaltet. Demnach kann auch die Patientenpopulation „Patienten mit hohem Risikoniveau des Alkoholkonsums“ vom Anwendungsgebiet von Naltrexon als umfasst angesehen werden. Demnach wird Nalmefen gemäß Zulassung ausschließlich bei erwachsenen Patienten, deren Alkoholkonsum sich auf einem hohen Risikoniveau befindet, eingesetzt, diese Patientengruppe wird aber auch durch das Indikationsgebiet von Naltrexon umfasst.</p> <p>Mit der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt durch den G-BA keine Bestätigung, dass ein indirekter Vergleich für das zu bewertende Arzneimittel (hier: Nalmefen) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (hier: Naltrexon) durchführbar sei. Denn die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt einer von der</p> |

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|--|---|
| <p>oder</p> <p>II. der durch Lundbeck vorgelegte, robuste und methodisch korrekte indirekte Vergleich, in dem der Zusatznutzen von Nalmefen belegt ist, durch den G-BA bewertet wird. Damit muss aus unserer Sicht der G-BA das eingereichte Dossier bewerten und die Schlussfolgerungen des IQWiG zur Dossierbewertung ablehnen.</p> <p>Dass der von Lundbeck vorgelegte indirekte Vergleich Nalmefen versus Naltrexon methodisch korrekt ist und den Vorgaben des G-BA entspricht, ergibt sich bereits aus den in der Niederschrift zum Beratungsgespräch dargelegten Begründungen. In der Niederschrift führt der G-BA aus (GBA 2014a: 3):</p> <p>„Für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:<br/>Für Nalmefen zur Reduktion des Alkoholkonsums bei alkoholabhängigen Patienten, deren Alkoholkonsum sich auf einem hohen Risikoniveau befindet (DRL: drinking risk level), bei denen keine körperlichen Entzugserscheinungen vorliegen und für die keine sofortige Entgiftung erforderlich ist, und dessen Verordnung nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung in Anlage III Nummer 2 der Arzneimittel-Richtlinie erfolgt, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Naltrexon zur Unterstützung der Reduktion des Alkoholkonsums nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung in Anlage III Nummer 2 der Arzneimittel-Richtlinie mit psychosozialer Unterstützung entsprechend der Zulassung.“</li> </ul> <p>Der G-BA bestimmt also Naltrexon entsprechend der Zulassung als</p> | <p>vergleichenden Nutzenbewertung im engeren Sinne (neuer Wirkstoff versus Komparator) zu unterscheidenden gesetzlichen Zweckrichtung und damit einhergehend auch einer davon zu unterscheidenden methodischen Fragestellung. Sinn und Zweck der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist es, aus dem Bestand der bei Markteintritt eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnungsfähigen bzw. erbringbaren medizinischen Leistungen diejenige zu identifizieren bzw. auszuwählen, die in dem Anwendungsgebiet des neuen Wirkstoffes als zweckmäßige Therapie, gegebenenfalls im Sinne eines Therapiestandards, für einen Vergleich in Betracht kommt. Die Kriterien, gemäß derer dieser Bewertungsprozess durchzuführen ist, sind durch § 6 AM-NutzenV abschließend vorgegeben und in 5. Kap. § 6 VerfO in konkretisierender Weise übernommen worden. Danach erfolgt die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch einen Vergleich der in dem Anwendungsgebiet des neuen Wirkstoffes in Betracht kommenden verordnungsfähigen bzw. erbringbaren medizinischen Leistungen untereinander unter der medizinischen Fragestellung, welcher dieser Therapien nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse, gegebenenfalls durch den Nachweis von klinischen Endpunktstudien, als zweckmäßiger Vergleichstherapie der Vorzug zu geben ist. Die Frage, welche methodischen Optionen mit welcher Erfolgsaussicht die zu bestimmende zweckmäßige Vergleichstherapie dem pU für den Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber dem neuen Wirkstoff (direkter oder indirekter Vergleich) ermöglicht, ist danach weder rechtlich als Entscheidungskriterium vorgesehen noch ist sie aus methodischer Sicht für den für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzunehmenden Binnenvergleich der in Betracht kommenden Therapien inhaltlich ergiebig. Diese Fragestellung betrifft vielmehr die nachgelagerte Nutzenbewertung im engeren Sinne, namentlich, ob und in</p> |

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|---|---|
| <p>zweckmäßige Vergleichstherapie. Damit legt der G-BA dar, dass die Naltrexonstudien, und damit auch die Studienpopulationen, für den indirekten Vergleich der Zulassung von Naltrexon entsprechen sollen. Eine Vergleichbarkeit der Studienpopulationen muss für einen indirekten Vergleich natürlich gewährleistet sein, jedoch müssen die Studienpopulationen nicht identisch z.B. hinsichtlich des Alkoholkonsums sein. Die Vorgabe des Vergleiches auf Basis von Naltrexonstudien gemäß der Zulassung von Naltrexon wird mit den eingeschlossenen Studien erfüllt.</p> <p>Der G-BA begründet die Wahl von Naltrexon als zweckmäßige Therapie u.a. auch damit, dass klinische Studien und systematische Übersichtsarbeiten im Anwendungsgebiet der Reduktion des Alkoholkonsums vorliegen (GBA 2014a: 4):</p> <p>„Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse, der durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet wurde, stellt Naltrexon eine zweckmäßige Therapie für die vorliegende Indikation dar.“</p> <p>Dass die Anwendungsgebiete von Nalmefen und Naltrexon nicht absolut identisch sind, ist aus Sicht des G-BA kein Kriterium, dass ein Vergleich und somit ein indirekter Vergleich nicht durchführbar ist. Hierzu führt der G-BA aus (GBA 2014a: 4):</p> <p>„Wenngleich das zugelassene Anwendungsgebiet von Naltrexon (Adepend<sup>®</sup>) nicht explizit auf die Reduktion des Alkoholkonsums bei Alkoholabhängigkeit abstellt, wird die vorliegende Indikation in Bezug auf das Anwendungsgebiet von Naltrexon (Adepend<sup>®</sup>) als umfasst erachtet.“</p> <p>Der G-BA bestätigt somit, dass Nalmefen mit Naltrexon auf Basis vor-</p> | <p>welchem Ausmaß ein Zusatznutzen des neuen Wirkstoffs gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht. Die insoweit zu treffende Entscheidung, mit welchen methodischen Instrumenten ein Zusatznutzen des neuen Wirkstoffs gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wissenschaftlich einwandfrei geführt werden kann, obliegt nach der gesetzlichen Konzeption der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V der Darlegungs- und Beweislast des pharmazeutischen Unternehmers. Dem entspricht in systematischer Hinsicht, dass weder im Rahmen der Beratung des pharmazeutischen Unternehmers nach 5.Kap. § 7 Abs.1 Satz 3 VerfO noch in der Vorprüfung des Dossiers nach § 4 Abs.5 Satz 4 AM-NutzenV i.V.m. 5.Kap. § 11 VerfO eine inhaltliche Prüfung von Daten im Hinblick auf eine zukünftige Dossiereinreichung bzw. des Dossiers im Hinblick auf die Nutzenbewertung vorgenommen wird.</p> <p>Zusammengenommen wird bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geprüft, ob die erforderliche Güte der Studiengrundlage für die zweckmäßige Vergleichstherapie hinsichtlich Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz hinreichend ist, einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel zuzulassen.</p> <p>Der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann somit keine Präjudizwirkung für das sich anschließende Verfahren der vergleichenden Nutzenbewertung beigemessen werden dergestalt, dass mit der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie der G-BA bereits vorab bestätigt habe, dass ein indirekter Vergleich für das zu bewertende Arzneimittel (hier: Nalmefen) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (hier: Naltrexon) durchführbar sei.</p> |

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>handener Evidenz verglichen werden kann. Dies bedeutet, dass ein indirekter Vergleich durchführbar ist und nicht mit formalen methodischen Argumenten abgelehnt werden kann. Der G-BA muss nun die vorgelegten Ergebnisse des indirekten Vergleichs, in dem der Zusatznutzen von Nalmefen im Vergleich zu Naltrexon belegt ist, bewerten.</p>  |   |
| <p>Das IQWiG argumentiert, dass alle 7 Studien aus folgenden Gründen zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung ungeeignet sein würden (IQWiG 2014: 5; 10):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• "In 6 der 7 Studien wurden Patienten eingeschlossen, deren Alkoholkonsum sich nicht auf einem hohen Risikoniveau befindet. Damit entsprechen die Patienten nicht der Fragestellung.</li><li>• In der verbleibenden Studie Heinälä 2001 war die Anwendung von Naltrexon nicht über dem gesamten Studienverlauf zulassungskonform und es lagen keine geeigneten Ergebnisse für einen indirekten Vergleich vor".</li></ul> <p>Lundbeck merkt dazu an, dass die Diagnose einer Alkoholabhängigkeit auf der Basis einer ausführlichen Anamnese einschließlich einer Anamnese des Substanzgebrauchs, einer körperlichen Untersuchung und möglicherweise dem Einsatz alkoholspezifischer Fragebögen erstellt wird.</p> <p>Die Alkoholabhängigkeit ist eine Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS) und entsprechend im Diagnoseschlüssel ICD-10-GM als „Alkoholabhängigkeitssyndrom“ mit der Ziffer F10.2 belegt (DIMDI 2014). Vergleichbar dazu sind die Alkoholabhängigkeit im amerikanischen Sprachraum durch den DSM-IV (Diagnostic and statistical Manual of</p> |   |

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Mental Disorders, 4. Ausgabe) als „Substanzabhängigkeit“ mit der Ziffer 303.90 identifiziert (Soyka 2005). Für die Diagnosestellung einer Alkoholabhängigkeit können somit zwei unterschiedliche Systeme verwendet werden, der ICD-10-GM und der DSM-IV, wobei in Deutschland vornehmlich der ICD-10 herangezogen wird (Soyka 2005, DG-Sucht/DGPPN 2003).</p> <p>Gemäß ICD-10 (WHO 2000) sind folgende Merkmale für Alkoholabhängigkeit kennzeichnend: 1) ein gesteigertes Verlangen nach Alkohol, 2) eine verminderte Kontrollfähigkeit bzgl. Beginn, Menge und Beendigung des Konsums, 3) Toleranzentwicklung, 4) Entzugssymptome, 5) Vernachlässigung anderer Interessen zugunsten des Konsums und 6) fortgesetzter Konsum trotz bereits eingetretener sozialer, körperlicher oder psychischer Folgeschäden. Werden gleichzeitig mindestens drei dieser Merkmale während des letzten Jahres festgestellt, dann liegt eine Alkoholabhängigkeit gemäß ICD-10 vor. Die „klassischen“ Symptome der körperlichen Abhängigkeit, d.h. Toleranz und Entzugserscheinungen müssen nicht mehr unbedingt vorhanden sein, wenn ausreichend andere Symptome zutreffen. Auch wenn alle genannten Kriterien direkte oder indirekte Konsequenzen eines oft exzessiven Alkoholkonsums sind finden sich Trinkmenge und/oder täglicher Alkoholkonsum nicht unter den Diagnosekriterien.</p> <p>Die Zusammenstellung diagnostischer Kriterien der Alkoholabhängigkeit über Klassifikationsschlüssel wie ICD oder DSM umfasst bei weitem nicht die Vielzahl der Symptome (Heinz 2012). Die Alkoholabhängigkeit repräsentiert somit eine komplexe, vielschichtige Erkrankung mit einem weiten Symptompektrum. Entsprechend sind in klinischen Studien zur</p> |   |

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Alkoholabhängigkeit Patienten mit unterschiedlichen Symptomausprägungen und Verhaltensmustern eingeschlossen, die über die Diagnose Alkoholabhängigkeit vergleichbar sind. Für das Verständnis des klinischen Zustandsbildes der Alkoholabhängigkeit ist es wesentlich, dass die Patienten durchaus unterschiedliche Trinkmuster aufweisen können (Bühringer/Behrendt 2011) in denen die Patienten auch trinkmittelfreie Tage haben, welche gemeinhin als abstinente Tage bezeichnet werden.</p> <p>Unter der Diagnose Alkoholabhängigkeit werden somit unterschiedliche Typen von abhängigen Patienten subsumiert. Dies resultiert auch aus dem oben beschriebenen polysyndromalen Ansatz von ICD-10 und DSM-IV, bei denen verschiedene Kriterien zur Sicherung der Diagnose erfüllt sein müssen (Soyka 2005). Soyka führt aus "Die meisten Kliniker werden übereinstimmen, dass es sich bei der Alkoholabhängigen um eine sehr heterogene Gruppe handelt, hinter der sich sehr unterschiedliche Persönlichkeitstypen verbergen" (Soyka 2005: 134). So ist eine weit verbreitete Typologie jene von Jellinek, der aufgrund empirischer Untersuchungen an Alkoholabhängigen eine überwiegend am Trinkstil orientierte Typologie entwarf (Soyka 2005).</p> <p>Auch der Begriff der Abstinenz ist in der Literatur nicht eindeutig definiert. Laut Zimmerer/Teyssen/Singer wird nach 5-7 Jahren von einer stabilen Abstinenz gesprochen (Zimmerer/Teyssen/Singer 2011: 523). Das bedeutet auch dass das therapeutische Ziel der „Abstinenz“ noch nicht erreicht ist, wenn Patienten einige Tage trinkmittelfrei sind, wie es das IQWiG darstellt (IQWiG 2014: 5, 11, 20). Zum Erreichen einer stabilen Abstinenz im klinischen Sinn muss im Versorgungsalltag in der Re-</p> |   |

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                            |                          |            |                         |              |  |              |                           |               |  |                 |                   |        |   |        |   |        |  |  |
|---|--|--------------------------|------------|-------------------------|--------------|--|--------------|---------------------------|---------------|--|-----------------|-------------------|--------|---|--------|---|--------|--|--|
| <p>gel hoher Aufwand betrieben werden. Dies findet sich auch in den Naltrexonstudien des indirekten Vergleiches wieder, die fast ausschließlich Endpunkte untersuchen, für die Abstinenz nicht obligatorisch ist und welche der G-BA in dem Beratungsgespräch mit dem Ziel der Reduktion des Alkoholkonsums assoziiert. Als Beispiele sind die Endpunkte heavy drinking days (%) (Balldin 2003, O'Malley 2008), drinking days (%) (Balldin 2003, Volpicelli 1997), Alcohol per drinking day (g) (Balldin 2003) oder drinks per drinking day (Anton 2005, O'Malley 2008) zu nennen (siehe Tabelle 1).</p> <p>Tabelle 1: Endpunkte in den klinischen Studien zu Nalmefen (12014A, 12023A, 12013A, Biotie 801) und Naltrexon (Anton 2005, Balldin 2003, Heinälä 2001, O'Malley 2008, Volpicelli 1997), die im indirekten Vergleich berücksichtigt wurden.</p> <table border="1" data-bbox="147 874 1077 1398"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>Primary Outcome Variable</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Anton 2005</td> <td>Drinks per drinking day</td> </tr> <tr> <td>Balldin 2003</td> <td>Heavy drinking days (%), drinking days (%)</td> </tr> <tr> <td>Heinälä 2001</td> <td>Total alcohol consumption</td> </tr> <tr> <td>O'Malley 2008</td> <td>Heavy drinking days (%), Alcohol per drinking day (g), drinks per drinking day</td> </tr> <tr> <td>Volpicelli 1997</td> <td>Drinking days (%)</td> </tr> <tr> <td>12014A</td> <td>Average alcohol consumption / number of heavy drinking days</td> </tr> <tr> <td>12023A</td> <td>Average alcohol consumption / number of heavy drinking days</td> </tr> <tr> <td>12013A</td> <td>Average alcohol consumption / number of heavy drinking</td> </tr> </tbody> </table> | Study  | Primary Outcome Variable | Anton 2005 | Drinks per drinking day | Balldin 2003 | Heavy drinking days (%), drinking days (%) | Heinälä 2001 | Total alcohol consumption | O'Malley 2008 | Heavy drinking days (%), Alcohol per drinking day (g), drinks per drinking day | Volpicelli 1997 | Drinking days (%) | 12014A | Average alcohol consumption / number of heavy drinking days | 12023A | Average alcohol consumption / number of heavy drinking days | 12013A | Average alcohol consumption / number of heavy drinking |  |
| Study   | Primary Outcome Variable   |                          |            |                         |              |  |              |                           |               |  |                 |                   |        |   |        |   |        |  |  |
| Anton 2005  | Drinks per drinking day  |                          |            |                         |              |  |              |                           |               |  |                 |                   |        |   |        |   |        |  |  |
| Balldin 2003  | Heavy drinking days (%), drinking days (%)                                     |                          |            |                         |              |  |              |                           |               |  |                 |                   |        |   |        |   |        |  |  |
| Heinälä 2001  | Total alcohol consumption  |                          |            |                         |              |  |              |                           |               |  |                 |                   |        |   |        |   |        |  |  |
| O'Malley 2008   | Heavy drinking days (%), Alcohol per drinking day (g), drinks per drinking day |                          |            |                         |              |  |              |                           |               |  |                 |                   |        |   |        |   |        |  |  |
| Volpicelli 1997   | Drinking days (%)  |                          |            |                         |              |  |              |                           |               |  |                 |                   |        |   |        |   |        |  |  |
| 12014A  | Average alcohol consumption / number of heavy drinking days                    |                          |            |                         |              |  |              |                           |               |  |                 |                   |        |   |        |   |        |  |  |
| 12023A  | Average alcohol consumption / number of heavy drinking days                    |                          |            |                         |              |  |              |                           |               |  |                 |                   |        |   |        |   |        |  |  |
| 12013A  | Average alcohol consumption / number of heavy drinking                         |                          |            |                         |              |  |              |                           |               |  |                 |                   |        |   |        |   |        |  |  |

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

| Allgemeine Anmerkung   |   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|---|
|  | days  |   |
| Biotie 801   | Average alcohol consumption / number of heavy drinking days |   |
| <p>Für die Planung klinischer Studien bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit müssen verschiedene Faktoren in Betracht gezogen werden. Aus Sicherheitsgründen und auch zur Reduktion der Variabilität ist es wichtig sicherzustellen, dass Studienteilnehmer nicht erst eine medikamentös unterstützte Entgiftungsbehandlung benötigen, wenn sie mit der Behandlung mit z.B. Naltrexon oder Nalmefen beginnen. Dies kann auf verschiedenen Wegen erreicht werden. In den meisten Naltrexonstudien wurden die Patienten angewiesen einige Tage vor der Randomisierung keinen Alkohol zu trinken. Ein anderer Weg, die Indikation einer medikamentös unterstützten Entgiftungsbehandlung auszuschließen, ist die Anwendung des CIWA-Fragebogens (Sullivan et al. 1989) wie in den Nalmefenstudien. Ein Wert &gt;10 indiziert eine medikamentös unterstützte Entzugsbehandlung, so dass diese Patienten ausgeschlossen wurden.</p> <p>Eine prozedurale Anforderung einiger aufeinanderfolgender trinkmittelfreier Tage als Voraussetzung zum Studieneinschluss definiert allerdings noch keine Studienpopulation. Ein wesentlicher Anteil alkoholabhängiger Patienten ist in der Lage, für einige Tage trinkmittelfrei zu bleiben. Dies stimmt auch mit den oben genannten ICD-10 Kriterien zur Alkoholabhängigkeit überein, die weder täglichen Konsum noch eine definierte Trinkmenge beinhalten, bei denen körperliche Entzugssymptome nur eines von sechs Kriterien darstellt und nur drei Kriterien über</p> |   |   |

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)                   |   |     |        |  |
|---|---|---|-----|--------|--|
| <p>12 Monate erfüllt sein müssen.</p> <p>In den meisten Naltrexonstudien wurden die Patienten aufgefordert, drei bis fünf aufeinanderfolgende Tage vor Randomisierung trinkmittelfrei zu bleiben. Laut Studienprotokoll der Nalmefenstudien durften die Patienten an bis zu 14 aufeinanderfolgenden Tagen vor dem Screening trinkmittelfrei sein. Die Analyse der Patienten in den Nalmefenstudien zeigt, dass die Patienten ebenfalls trinkmittelfreie Tage hatten. In den Nalmefenstudien zeigten in den 30 Tagen vor Therapiebeginn 45,9% der Patienten <math>\geq 3</math> trinkfreie Tage; von den inkludierten Patienten zeigten 33,14% der Patienten sogar mehr als 5 trinkfreie Tage (siehe Tabelle 2). Wird der für die Anwendung von Nalmefen bedeutsame Zeitraum von 14 Tagen vor Therapiebeginn betrachtet, so werden bei 35% der Patienten <math>\geq 3</math> trinkfreie Tage registriert; bei 15% der eingeschlossenen Patienten sogar <math>\geq 7</math> trinkfreie Tage (siehe Tabelle 3). Hinsichtlich des Trinkverhaltens vor Studienbeginn sind die Studienpopulationen des indirekten Vergleiches somit vergleichbar und für die Fragestellung geeignet.</p> <p>Tabelle 2: Anteil randomisierter Patienten in den klinischen Studien mit Nalmefen (Studie 12013A, 12014A, 12023A) mit trinkfreien Tagen 30 Tage vor Randomisierung</p> <table border="1" data-bbox="147 1190 1012 1375"> <thead> <tr> <th data-bbox="147 1190 427 1326">Trinkfreie Tage (Tage)</th> <th data-bbox="427 1190 1012 1326">Patienten (in %) mit trinkfreien Tagen in 30 Tagen vor Randomisierung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="147 1326 427 1375">3-5</td> <td data-bbox="427 1326 1012 1375">12,76%</td> </tr> </tbody> </table> | Trinkfreie Tage (Tage)  | Patienten (in %) mit trinkfreien Tagen in 30 Tagen vor Randomisierung | 3-5 | 12,76% |  |
| Trinkfreie Tage (Tage)  | Patienten (in %) mit trinkfreien Tagen in 30 Tagen vor Randomisierung |   |     |        |  |
| 3-5   | 12,76%  |   |     |        |  |

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

| Allgemeine Anmerkung   |   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |                        |   |   |    |   |    |   |    |   |    |    |     |
|--|---|---|------------------------|---|---|----|---|----|---|----|---|----|----|-----|
| >5   | 33,14%  |   |                        |   |   |    |   |    |   |    |   |    |    |     |
| <p>Tabelle 3: Anteil randomisierter Patienten in den klinischen Studien mit Nalmefen (Studie 12013A, 12014A, 12023A) mit trinkfreien Tage 14 Tage zwischen Screening und Randomisierung</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Trinkfreie Tage (Tage)</th> <th>Patienten (in %) mit trinkfreien Tagen in 14 Tage zwischen Screening und Randomisierung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3</td> <td>4%</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>5%</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>6%</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>5%</td> </tr> <tr> <td>≥7</td> <td>15%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Der effektivste Weg Übereinstimmungen und Unterschiede zwischen Patientenpopulationen zu untersuchen, ist der Vergleich der Ausgangswerte- und bedingungen. In den Nalmefen- und Naltrexonstudien wurden erwachsene Patienten mit der Diagnose einer Alkoholabhängigkeit nach ICD-10 oder DSM-IV in einem ambulanten Behandlungssetting untersucht. Das IQWiG merkt an, dass in 6 der 7 Naltrexonstudien Patienten eingeschlossen wurden, deren Alkoholkonsum sich nicht auf einem hohen Risikoniveau befand, womit die Patienten nicht der Fragestellung entsprechen würden. Vergleicht man die Ausgangstrinkwerte der Patienten in den Naltrexon- mit denen in den Nalmefenstudien kann dem nicht zugestimmt werden. Vielmehr weisen die Trinkmengen zu</p> |   |   | Trinkfreie Tage (Tage) | Patienten (in %) mit trinkfreien Tagen in 14 Tage zwischen Screening und Randomisierung | 3 | 4% | 4 | 5% | 5 | 6% | 6 | 5% | ≥7 | 15% |
| Trinkfreie Tage (Tage)   | Patienten (in %) mit trinkfreien Tagen in 14 Tage zwischen Screening und Randomisierung |   |                        |   |   |    |   |    |   |    |   |    |    |     |
| 3  | 4%  |   |                        |   |   |    |   |    |   |    |   |    |    |     |
| 4  | 5%  |   |                        |   |   |    |   |    |   |    |   |    |    |     |
| 5  | 6%  |   |                        |   |   |    |   |    |   |    |   |    |    |     |
| 6  | 5%  |   |                        |   |   |    |   |    |   |    |   |    |    |     |
| ≥7   | 15%   |   |                        |   |   |    |   |    |   |    |   |    |    |     |

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)         |                     |       |                         |                          |                |       |       |  |   |              |       |                         |               |                |       |     |            |   |     |    |          |       |     |  |       |              |         |     |     |       |  |       |  |  |              |                |     |    |  |  |  |  |  |             |        |     |    |         |  |   |  |  |               |        |     |    |         |       |       |  |  |               |        |     |    |      |       |       |       |       |                 |     |     |     |  |  |       |  |  |          |     |     |    |     |    |   |    |    |          |     |     |    |     |    |   |    |    |        |     |     |    |     |    |   |    |    |            |     |     |    |     |    |   |    |    |   |
|--|---|---------------------|-------|-------------------------|--------------------------|----------------|-------|-------|--|---|--------------|-------|-------------------------|---------------|----------------|-------|-----|------------|---|-----|----|----------|-------|-----|--|-------|--------------|---------|-----|-----|-------|--|-------|--|--|--------------|----------------|-----|----|--|--|--|--|--|-------------|--------|-----|----|---------|--|---|--|--|---------------|--------|-----|----|---------|-------|-------|--|--|---------------|--------|-----|----|------|-------|-------|-------|-------|-----------------|-----|-----|-----|--|--|-------|--|--|----------|-----|-----|----|-----|----|---|----|----|----------|-----|-----|----|-----|----|---|----|----|--------|-----|-----|----|-----|----|---|----|----|------------|-----|-----|----|-----|----|---|----|----|---|
| <p>Beginn der Studien durchaus vergleichbare Werte auf. In den Naltrexonstudien betrug der durchschnittliche Alkoholkonsum 81-144 g/d und in den Nalmefenstudien 100-113 g/d. Die Patienten der Naltrexonstudien haben anscheinend etwas weniger häufige schwere Trinktage (16-18 HDDs per month) als die Patienten der Nalmefenstudien (19-23 HDDs per month). Andererseits hatten die Patienten der Naltrexonstudien etwas häufigere trinkmittelfreie Tage (4-17 NDDs im Monat) als die Patienten der Nalmefenstudien (3-6 NDDs im Monat) (siehe Tabelle 4).</p> <p>Tabelle 4: Patientencharakteristika in den klinischen Studien zu Nalmefen (12014A [ESENSE1], 12023A [ESENSE2], 12013A [SENSE], Biotie 801) und Naltrexon (Anton 2005, Balldin 2003, Heinälä 2001, Morris 2001, O'Malley 2003, O'Malley 2008, Volpicelli 1997), die im indirekten Vergleich berücksichtigt wurden.</p> <table border="1" data-bbox="145 922 1090 1377"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study</th> <th colspan="3">Design per protocol</th> <th colspan="5">Baseline characteristics</th> </tr> <tr> <th>Number of consecutive days abstinent prior to randomisation</th> <th>In / Out pt.</th> <th>Detox</th> <th>Consumption per day (g)</th> <th>HDD per month</th> <th>NDDs per month</th> <th>DrinC</th> <th>ADS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Anton 2005</td> <td>5</td> <td>Out</td> <td>No</td> <td>112-142*</td> <td>17-18</td> <td>4-6</td> <td></td> <td>14-16</td> </tr> <tr> <td>Balldin 2003</td> <td>14 - 28</td> <td>N/A</td> <td>Yes</td> <td>81-96</td> <td></td> <td>10-12</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Heinälä 2001</td> <td>No requirement</td> <td>Out</td> <td>No</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Morris 2001</td> <td>3 - 30</td> <td>Out</td> <td>No</td> <td>106-127</td> <td></td> <td>9</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>O'Malley 2003</td> <td>5 - 30</td> <td>Out</td> <td>No</td> <td>77-101*</td> <td>16-17</td> <td>11-12</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>O'Malley 2008</td> <td>4 - 30</td> <td>Out</td> <td>No</td> <td>144*</td> <td>16-17</td> <td>12-13</td> <td>51-54</td> <td>18-22</td> </tr> <tr> <td>Volpicelli 1997</td> <td>&lt;21</td> <td>Out</td> <td>Yes</td> <td></td> <td></td> <td>15-17</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ESENSE1#</td> <td>N/A</td> <td>Out</td> <td>No</td> <td>102</td> <td>23</td> <td>3</td> <td>35</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>ESENSE2#</td> <td>N/A</td> <td>Out</td> <td>No</td> <td>113</td> <td>23</td> <td>4</td> <td>49</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>SENSE#</td> <td>N/A</td> <td>Out</td> <td>No</td> <td>100</td> <td>19</td> <td>6</td> <td>47</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>Biotie 801</td> <td>N/A</td> <td>Out</td> <td>No</td> <td>101</td> <td>20</td> <td>5</td> <td>42</td> <td>19</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Calculated based on drinks per drinking days, % drinking days and the US definition of standard drink (14g)</p> <p># target population</p> | Study   | Design per protocol |       |                         | Baseline characteristics |                |       |       |  | Number of consecutive days abstinent prior to randomisation | In / Out pt. | Detox | Consumption per day (g) | HDD per month | NDDs per month | DrinC | ADS | Anton 2005 | 5 | Out | No | 112-142* | 17-18 | 4-6 |  | 14-16 | Balldin 2003 | 14 - 28 | N/A | Yes | 81-96 |  | 10-12 |  |  | Heinälä 2001 | No requirement | Out | No |  |  |  |  |  | Morris 2001 | 3 - 30 | Out | No | 106-127 |  | 9 |  |  | O'Malley 2003 | 5 - 30 | Out | No | 77-101* | 16-17 | 11-12 |  |  | O'Malley 2008 | 4 - 30 | Out | No | 144* | 16-17 | 12-13 | 51-54 | 18-22 | Volpicelli 1997 | <21 | Out | Yes |  |  | 15-17 |  |  | ESENSE1# | N/A | Out | No | 102 | 23 | 3 | 35 | 12 | ESENSE2# | N/A | Out | No | 113 | 23 | 4 | 49 | 15 | SENSE# | N/A | Out | No | 100 | 19 | 6 | 47 | 16 | Biotie 801 | N/A | Out | No | 101 | 20 | 5 | 42 | 19 | <p>Aufgrund der Tatsache, dass Nalmefen nur für Patienten zugelassen ist, deren Alkoholkonsum sich auf einem hohen Niveau befindet, sind aus den placebokontrollierten Nalmefenstudien nur die Teilpopulationen für die Nutzenbewertung mit mindestens hohem drinking risk level (Alkoholkonsum &gt; 40 g/Tag für Frauen und &gt; 60 g/Tag für Männer) relevant. Der pharmazeutische Unternehmer hat Auswertungen dieser Teilpopulationen (zwischen 28 % und 58 % der Studien-Patienten) vorgelegt.</p> <p>Aufgrund der in den Naltrexon-Studien (Anton 2005, Balldin 2003, Morris 2001, O'Malley 2003, O'Malley 2008, Volpicelli 1997) gewählten Einschlusskriterien sind die Patienten-populationen nicht mit der ausgewählten Teilpopulation der Nalmefen-Studien vergleichbar. In den</p> |
| Study  |   | Design per protocol |       |                         | Baseline characteristics |                |       |       |  |   |              |       |                         |               |                |       |     |            |   |     |    |          |       |     |  |       |              |         |     |     |       |  |       |  |  |              |                |     |    |  |  |  |  |  |             |        |     |    |         |  |   |  |  |               |        |     |    |         |       |       |  |  |               |        |     |    |      |       |       |       |       |                 |     |     |     |  |  |       |  |  |          |     |     |    |     |    |   |    |    |          |     |     |    |     |    |   |    |    |        |     |     |    |     |    |   |    |    |            |     |     |    |     |    |   |    |    |   |
|  | Number of consecutive days abstinent prior to randomisation | In / Out pt.        | Detox | Consumption per day (g) | HDD per month            | NDDs per month | DrinC | ADS   |  |   |              |       |                         |               |                |       |     |            |   |     |    |          |       |     |  |       |              |         |     |     |       |  |       |  |  |              |                |     |    |  |  |  |  |  |             |        |     |    |         |  |   |  |  |               |        |     |    |         |       |       |  |  |               |        |     |    |      |       |       |       |       |                 |     |     |     |  |  |       |  |  |          |     |     |    |     |    |   |    |    |          |     |     |    |     |    |   |    |    |        |     |     |    |     |    |   |    |    |            |     |     |    |     |    |   |    |    |   |
| Anton 2005   | 5   | Out                 | No    | 112-142*                | 17-18                    | 4-6            |       | 14-16 |  |   |              |       |                         |               |                |       |     |            |   |     |    |          |       |     |  |       |              |         |     |     |       |  |       |  |  |              |                |     |    |  |  |  |  |  |             |        |     |    |         |  |   |  |  |               |        |     |    |         |       |       |  |  |               |        |     |    |      |       |       |       |       |                 |     |     |     |  |  |       |  |  |          |     |     |    |     |    |   |    |    |          |     |     |    |     |    |   |    |    |        |     |     |    |     |    |   |    |    |            |     |     |    |     |    |   |    |    |   |
| Balldin 2003   | 14 - 28   | N/A                 | Yes   | 81-96                   |                          | 10-12          |       |       |  |   |              |       |                         |               |                |       |     |            |   |     |    |          |       |     |  |       |              |         |     |     |       |  |       |  |  |              |                |     |    |  |  |  |  |  |             |        |     |    |         |  |   |  |  |               |        |     |    |         |       |       |  |  |               |        |     |    |      |       |       |       |       |                 |     |     |     |  |  |       |  |  |          |     |     |    |     |    |   |    |    |          |     |     |    |     |    |   |    |    |        |     |     |    |     |    |   |    |    |            |     |     |    |     |    |   |    |    |   |
| Heinälä 2001   | No requirement  | Out                 | No    |                         |                          |                |       |       |  |   |              |       |                         |               |                |       |     |            |   |     |    |          |       |     |  |       |              |         |     |     |       |  |       |  |  |              |                |     |    |  |  |  |  |  |             |        |     |    |         |  |   |  |  |               |        |     |    |         |       |       |  |  |               |        |     |    |      |       |       |       |       |                 |     |     |     |  |  |       |  |  |          |     |     |    |     |    |   |    |    |          |     |     |    |     |    |   |    |    |        |     |     |    |     |    |   |    |    |            |     |     |    |     |    |   |    |    |   |
| Morris 2001  | 3 - 30  | Out                 | No    | 106-127                 |                          | 9              |       |       |  |   |              |       |                         |               |                |       |     |            |   |     |    |          |       |     |  |       |              |         |     |     |       |  |       |  |  |              |                |     |    |  |  |  |  |  |             |        |     |    |         |  |   |  |  |               |        |     |    |         |       |       |  |  |               |        |     |    |      |       |       |       |       |                 |     |     |     |  |  |       |  |  |          |     |     |    |     |    |   |    |    |          |     |     |    |     |    |   |    |    |        |     |     |    |     |    |   |    |    |            |     |     |    |     |    |   |    |    |   |
| O'Malley 2003  | 5 - 30  | Out                 | No    | 77-101*                 | 16-17                    | 11-12          |       |       |  |   |              |       |                         |               |                |       |     |            |   |     |    |          |       |     |  |       |              |         |     |     |       |  |       |  |  |              |                |     |    |  |  |  |  |  |             |        |     |    |         |  |   |  |  |               |        |     |    |         |       |       |  |  |               |        |     |    |      |       |       |       |       |                 |     |     |     |  |  |       |  |  |          |     |     |    |     |    |   |    |    |          |     |     |    |     |    |   |    |    |        |     |     |    |     |    |   |    |    |            |     |     |    |     |    |   |    |    |   |
| O'Malley 2008  | 4 - 30  | Out                 | No    | 144*                    | 16-17                    | 12-13          | 51-54 | 18-22 |  |   |              |       |                         |               |                |       |     |            |   |     |    |          |       |     |  |       |              |         |     |     |       |  |       |  |  |              |                |     |    |  |  |  |  |  |             |        |     |    |         |  |   |  |  |               |        |     |    |         |       |       |  |  |               |        |     |    |      |       |       |       |       |                 |     |     |     |  |  |       |  |  |          |     |     |    |     |    |   |    |    |          |     |     |    |     |    |   |    |    |        |     |     |    |     |    |   |    |    |            |     |     |    |     |    |   |    |    |   |
| Volpicelli 1997  | <21   | Out                 | Yes   |                         |                          | 15-17          |       |       |  |   |              |       |                         |               |                |       |     |            |   |     |    |          |       |     |  |       |              |         |     |     |       |  |       |  |  |              |                |     |    |  |  |  |  |  |             |        |     |    |         |  |   |  |  |               |        |     |    |         |       |       |  |  |               |        |     |    |      |       |       |       |       |                 |     |     |     |  |  |       |  |  |          |     |     |    |     |    |   |    |    |          |     |     |    |     |    |   |    |    |        |     |     |    |     |    |   |    |    |            |     |     |    |     |    |   |    |    |   |
| ESENSE1#   | N/A   | Out                 | No    | 102                     | 23                       | 3              | 35    | 12    |  |   |              |       |                         |               |                |       |     |            |   |     |    |          |       |     |  |       |              |         |     |     |       |  |       |  |  |              |                |     |    |  |  |  |  |  |             |        |     |    |         |  |   |  |  |               |        |     |    |         |       |       |  |  |               |        |     |    |      |       |       |       |       |                 |     |     |     |  |  |       |  |  |          |     |     |    |     |    |   |    |    |          |     |     |    |     |    |   |    |    |        |     |     |    |     |    |   |    |    |            |     |     |    |     |    |   |    |    |   |
| ESENSE2#   | N/A   | Out                 | No    | 113                     | 23                       | 4              | 49    | 15    |  |   |              |       |                         |               |                |       |     |            |   |     |    |          |       |     |  |       |              |         |     |     |       |  |       |  |  |              |                |     |    |  |  |  |  |  |             |        |     |    |         |  |   |  |  |               |        |     |    |         |       |       |  |  |               |        |     |    |      |       |       |       |       |                 |     |     |     |  |  |       |  |  |          |     |     |    |     |    |   |    |    |          |     |     |    |     |    |   |    |    |        |     |     |    |     |    |   |    |    |            |     |     |    |     |    |   |    |    |   |
| SENSE#   | N/A   | Out                 | No    | 100                     | 19                       | 6              | 47    | 16    |  |   |              |       |                         |               |                |       |     |            |   |     |    |          |       |     |  |       |              |         |     |     |       |  |       |  |  |              |                |     |    |  |  |  |  |  |             |        |     |    |         |  |   |  |  |               |        |     |    |         |       |       |  |  |               |        |     |    |      |       |       |       |       |                 |     |     |     |  |  |       |  |  |          |     |     |    |     |    |   |    |    |          |     |     |    |     |    |   |    |    |        |     |     |    |     |    |   |    |    |            |     |     |    |     |    |   |    |    |   |
| Biotie 801   | N/A   | Out                 | No    | 101                     | 20                       | 5              | 42    | 19    |  |   |              |       |                         |               |                |       |     |            |   |     |    |          |       |     |  |       |              |         |     |     |       |  |       |  |  |              |                |     |    |  |  |  |  |  |             |        |     |    |         |  |   |  |  |               |        |     |    |         |       |       |  |  |               |        |     |    |      |       |       |       |       |                 |     |     |     |  |  |       |  |  |          |     |     |    |     |    |   |    |    |          |     |     |    |     |    |   |    |    |        |     |     |    |     |    |   |    |    |            |     |     |    |     |    |   |    |    |   |

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|--|---|
| <p>Der Schlussfolgerung des IQWiGs, dass unterschiedliche Populationen verglichen würden: „bereits abstinente Patienten mit Alkoholabhängigkeit in den Naltrexonstudien mit Alkoholabhängigen, deren Alkoholkonsum sich zu Studienbeginn auf einem mindestens hohen Risikoniveau befindet (Nalmefen-Population)“ muss also widersprochen werden. Hinsichtlich des Risikoniveaus des Alkoholkonsums zu Studienbeginn sind die Studienpopulationen des indirekten Vergleiches somit vergleichbar und damit ist die Beweisführung der therapeutischen Überlegenheit von Nalmefen zu Naltrexon über den von Lundbeck vorgelegten robusten indirekten Vergleich für die Fragestellung geeignet.</p> <p>Zwei der Naltrexonstudien (Anton et al. 2005, O'Malley et al. 2008) und alle Nalmefenstudien haben die Schwere der Alkoholabhängigkeit mittels der validen und akzeptierten Alcohol Dependence Severity scale (ADS) erfasst. In den Naltrexonstudien lag der Score mit 14-22 auf einem vergleichbaren Level zu den Nalmefenstudien mit 12-16. Es lässt sich also schlussfolgern, dass die Studienpopulationen sowohl bezüglich der durchschnittlichen Trinkmenge aber auch der Schwere der Abhängigkeit sehr ähnlich waren.</p> <p>Nicht nur bezüglich der Studienpopulationen sondern auch der Studiendesigns sind die Naltrexon- mit den Nalmefenstudien vergleichbar. Alle Studien sind randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Studien. Mit dem integrativen Ansatz einer Kombination aus medikamentöser und nicht-medikamentöser Intervention bei Alkoholabhängigkeit wird in allen Studien ein vergleichbares Therapiekonzept untersucht.</p> <p>Das IQWiG weist auf die unterschiedlichen Therapieziele und –instruktionen hin, Trinkmittelreduktion vs. Erhaltung der Trinkmittelfreiheit, und vermutet dass „als Konsequenz hier gegenläufige Entwicklun-</p> | <p>Einschlusskriterien dieser Naltrexon-Studien ist bestimmt, dass die Patienten vor Studienbeginn (je nach Studie) mindestens drei bis mindestens 14 Tage abstinent sein mussten. So bestand z.B. für die Studie Balldin 2003 die Anforderung von mind. 14 und max. 28 zusammenhängenden Abstinentztagen vor Randomisierung, bei Morris 2001: von mind. 3 und max. 30 Abstinentztagen vor Studienbeginn und bei Volpicelli 1997 wurde eine kürzlich abgeschlossene medizinische Entgiftung gefordert, wobei jedoch die Anzahl abstinenter Tage nicht über 21 liegen sollte. Die in die Naltrexon-Studien eingeschlossenen Patienten waren demnach Patienten mit weniger hohem Risikokonsum, die ihren Alkoholkonsum nach dem ersten Screening (entsprechend den Einschlusskriterien) einschränken konnten. In den Studien wurden damit gerade keine Patienten eingeschlossen, deren Alkoholkonsum sich auf einem weiterhin hohen Risikoniveau befindet. Allein die Tatsache, dass die Patienten vor Studienbeginn einige Tage bis Wochen abstinent sein mussten und dieser Anforderung gerecht werden konnten, macht deutlich, dass die Patientenpopulation nicht vergleichbar ist mit der Teilpopulation der Nalmefen-Studie, deren Alkoholkonsum sich auf einem hohen Risikoniveau befand.</p> |

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|--|--|
| <p>gen des Trinkverhaltens zu erwarten wären, die einen Vergleich zugunsten von Nalmefen verzerren würden“. Betrachtet man dagegen die für den indirekten Vergleich angewandten Endpunkte "Trinkhäufigkeit", "Trinkmenge" und "Alkoholkonsum" (aggregierter Endpunkt aus den Endpunkten "Trinkhäufigkeit" und "Trinkmenge") dann wäre, wenn überhaupt, eher eine Verzerrung zugunsten Naltrexons zu erwarten da die Patienten entsprechend des Therapieziels Trinkmittelfreiheit eine im Durchschnitt geringere Trinkmenge erreichen sollten.</p>  |  |
| <p>Unter „2.7.2.1 Fragestellungen/Einschlusskriterien“ führt das IQWiG in Abschnitt „Intervention und Vergleichstherapie“ aus, dass dem Vorgehen von Lundbeck nicht gefolgt wird, den indirekten Vergleich unter Auswahl von Naltrexon-Studien durchzuführen, in denen Patienten eine ergänzende unterstützende Therapie in Anlehnung an vordefinierte Strategien, Motivationsstrategien erhielten (IQWiG 2014: 15-16). Aus Sicht des IQWiG ergibt die Zulassung von Nalmefen und Naltrexon keine Begrenzung auf ausschließlich diese Intervention. Daher wären zunächst Studien unabhängig von der Kategorie der nichtmedikamentösen Begleittherapie auszuwählen; eine Vorabauswahl der Studien aufgrund bestimmter Begleittherapien sei hingegen nicht adäquat.</p> <p>Dass die von Lundbeck im Dossier beschriebenen Kriterien bei der Auswahl der klinischen Studien mit Naltrexon in Bezug zur nichtmedikamentösen Begleittherapie korrekt sind, resultiert bereits aus den in der Niederschrift zum Beratungsgespräch dargelegten Begründungen des G-BA, mit denen die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird (GBA 2014a: 3):</p> <p>„Naltrexon zur Unterstützung der Reduktion des Alkoholkonsums</p> | <p>Die Anwendung von Nalmefen und Naltrexon soll im Rahmen eines umfassenden Therapiekonzeptes erfolgen, welches anhand der Zulassung nicht begrenzt oder definiert ist. Eine Einschränkung für die Auswahl von Naltrexon-Studien aufgrund unterschiedlicher Kategorien bestimmter Interventionen der nichtmedikamentösen Begleittherapie hat zur Folge, dass möglicherweise relevante Studien nicht eingeschlossen wurden. Vor dem Hintergrund des Erkrankungsbildes ist eine adäquate kontinuierliche psychosoziale Unterstützung jedoch wünschenswert und erforderlich. Da aber die Patientenpopulationen der Nalmefen- und der Naltrexon-Studien nicht hinreichend vergleichbar sind, um die Ergebnisse des indirekten Vergleiches zu interpretieren, sei es dahingestellt, ob eine Kategorisierung der nichtmedikamentösen Begleittherapie sachgerecht ist.</p> |

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung in Anlage III Nummer 2 der Arzneimittel-Richtlinie mit psychosozialer Unterstützung entsprechend der Zulassung.“</p> <p>Der G-BA legt fest, dass nur psychosoziale Unterstützung als Begleittherapie bei der Behandlung mit Naltrexon im Therapieziel der Reduktion des Alkoholkonsums zulässig ist. Diese Einschränkung auf ausschließlich psychosoziale Unterstützung ist in den Vorgaben der Psychotherapie-Richtlinie gemäß § 22 Abs. 2 Nr. 1a begründet. Hier ist geregelt, dass Psychotherapie wie Verhaltenstherapie, verbale Interventionen sowie übende und suggestive Interventionen nur als Leistung bei bestehender Abstinenz (bzw. wenn Abstinenz innerhalb von 10 Behandlungsstunden erreichbar ist) zu Lasten der GKV erbracht werden dürfen (GBA 2011). Daher schließt der G-BA diese nichtmedikamentösen Verfahren grundsätzlich als zweckmäßige Vergleichstherapie aus und begründet dies wie folgt in der Niederschrift zum Beratungsgespräch (GBA 2014a: 4):</p> <p>„Nach den Maßgaben der Psychotherapie-Richtlinie des G-BA kann eine Psychotherapie als Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung nur erbracht werden, wenn der Zustand der Suchtmittelfreiheit beziehungsweise Abstinenz bereits vorliegt oder dieser bis zum Ende von maximal 10 Behandlungsstunden erreicht werden kann. Nach diesen Maßgaben kommt für die vorliegende Indikation, in der Patienten erst auf eine Abstinenztherapie hingeführt werden, eine Psychotherapie nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.“</p> <p>Diese Ausführungen des G-BA bestätigen die Vorgehensweise von</p> |   |

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Lundbeck, die in den einzelnen Studien durchgeführten nicht-medikamentösen Interventionen in drei Kategorien einzuteilen und für den Vergleich mit Nalmefen nur adäquate Naltrexon Studien mit begleitenden Interventionen der entsprechenden Kategorie (hier Kategorie 2, s.u.) zu berücksichtigen. Nur durch dieses Vorgehen ist die Vergleichbarkeit der Nalmefen- und Naltrexonstudien gewährleistet.</p> <p>Kategorie 1: Nicht explizit spezifizierte unterstützende Behandlung, unterstützende individuelle Behandlung, herkömmliche Verhaltenstherapie<br/>Schlussfolgerung: Diese Kategorie erfüllt nicht die Vorgaben des G-BA zur psychosozialen Unterstützung.</p> <p>Kategorie 2: Unterstützende Therapie in Anlehnung an vordefinierte Strategien, Motivationsstrategien<br/>Schlussfolgerung: Diese Kategorie erfüllt die Vorgaben des G-BA zur psychosozialen Unterstützung.</p> <p>Kategorie 3: Kognitive Verhaltenstherapie, kognitive Bewältigungsfähigkeiten<br/>Die in den Studien vorhandenen Begleittherapien wurden entsprechend dieser Kategorisierung eingeteilt.<br/>Schlussfolgerung: Diese Kategorie erfüllt nicht die Vorgaben des G-BA zur psychosozialen Unterstützung und steht im Widerspruch zu den</p> |   |

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Kriterien der Psychotherapie-Richtlinie gemäß § 22 Abs. 2 Nr. 1a.</p> <p>In den Nalmefen Phase III Studien (Lundbeck 2012b, Lundbeck 2012c, EMA 2013, Fachinformation Selincro® (Lundbeck/Selincro® 2013)) wurde eine psychosoziale Intervention angewandt, die auf Adhärenz und Reduktion des Alkoholkonsums zielte (BRENDA). BRENDA ermutigt den Patienten zur Zusammenarbeit zwischen Arzt und Patient, um so die Einhaltung der medikamentösen Behandlung zu stärken (Starosta/Leeman/Volpicelli 2006). BRENDA entspricht hiernach Kategorie 2 der oben aufgeführten Einteilung. Um eine möglichst große Vergleichbarkeit der Interventionsarme zu gewährleisten, werden Studiendaten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt, welche ebenfalls eine begleitende nicht-medikamentöse Intervention der Kategorie 2 beinhalten.</p> <p>Als nicht-medikamentöse Behandlungen kommen gemäß der Psychotherapie-Richtlinie Psychotherapie wie Verhaltenstherapie, verbale Interventionen sowie übende und suggestive Interventionen in Betracht (GBA 2011). Gemäß § 22 Abs. 2 Nr. 1a der Psychotherapie-Richtlinie sind diese Therapieverfahren nur im Rahmen der Behandlung der Alkoholabhängigkeit bei bestehender Abstinenz (bzw. wenn Abstinenz innerhalb von 10 Behandlungsstunden erreichbar ist) durch die GKV zu erbringen (GBA 2011).</p> <p>Daraus folgt, dass die genannten nicht-medikamentösen Therapieverfahren zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit mit dem Ziel der Trinkmengenreduktion im Rahmen der gesetzlichen Kranken- oder Renten-</p> |   |

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|--|---|
| <p>versicherung nicht erbracht werden. Daher können diese Verfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt werden.</p> <p>Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die medikamentöse Therapie der Alkoholabhängigkeit durch verschiedene nicht-medikamentöse Therapien ergänzt werden kann. Um vergleichbare Therapien im indirekten Vergleich zu berücksichtigen, können nur, wie von Lundbeck durchgeführt, die Begleittherapien der Kategorie 2 verwendet werden.</p>  |   |
| <p>Das IQWiG führt in der Dossierbewertung aus (IQWiG 2014):</p> <p>„In der Studie CPH-101-0801 war hingegen eine Anpassung der Nalmefen-Dosierung von 20mg/Tag auf 40mg/Tag bzw. 10mg/Tag nach Entscheidung des Prüfarztes möglich und wurde über den gesamten Studienverlauf bei mindestens 33% der Patienten auch vorgenommen. Dies entspricht nicht der Zulassung, die keinerlei Dosisanpassung vorsieht. Danach wurden 67% der Patienten zulassungskonform behandelt, so dass die Studie CPH-101-0801 abweichend vom Vorgehen des pU nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann.“</p> <p>In der Studie CPH-101-0801 konnten die Patienten mit unterschiedlichen Dosierungen von Nalmefen therapiert werden. Nalmefen wird auf Basis der Zulassung wie folgt dosiert (4.2 Dosierung und Art der Anwendung, Fachinformation Selincro® (Lundbeck/Selincro® 2013)): Die</p> | <p>Da in der Studie CPH-101-0801 eine nicht zulassungskonforme Anpassung der Nalmefen-Dosierung (auf 40 mg/Tag bzw. 10 mg/Tag) erlaubt war, wurden in dieser Studie nur etwa 67% der Patienten mit 20 mg/Tag behandelt. Die Studie CPH-101-0801 kann nicht für die Nutzenbewertung eingeschlossen werden, da keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation (Patienten mit 20 mg Nalmefen/ Tag) vorliegen.</p> |

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |   |                      |    |                     |    |  |
|---|---|---|----------------------|----|---------------------|----|--|
| <p>maximale Dosis von Selincro<sup>®</sup> ist eine Tablette [Hinweis pU: Eine Filmtablette enthält 18.06mg Nalmefen] pro Tag. In der Studie CPH-101-801 wurden somit die Mehrzahl der Patienten (66,7% der Patienten) mit maximal 18.06mg/Tag Nalmefen behandelt (siehe Tabelle 5).</p> <p>Tabelle 5: Zahl der Patienten, die in der klinischen Studie CPH-101-0801 maximal 18.06mg Nalmefen pro Tag eingenommen haben.</p> <table border="1" data-bbox="147 635 1077 810"><thead><tr><th>Dosierung</th><th>Patientenzahl (N) unter Nalmefen-therapie</th></tr></thead><tbody><tr><td>Nalmefen 10-40mg/Tag</td><td>96</td></tr><tr><td>Nalmefen &lt; 20mg/Tag</td><td>64</td></tr></tbody></table> <p>Lundbeck hat die Studie CPH-101-0801 in den indirekten Vergleich eingeschlossen, da die Mehrzahl der Patienten, die mit Nalmefen behandelt wurden, entsprechend der Zulassung therapiert wurde. Außerdem wurde die Studie CPH-101-0801 in den indirekten Vergleich eingeschlossen, um die größtmögliche Evidenz klinischer Studien für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p> | Dosierung   | Patientenzahl (N) unter Nalmefen-therapie | Nalmefen 10-40mg/Tag | 96 | Nalmefen < 20mg/Tag | 64 |  |
| Dosierung   | Patientenzahl (N) unter Nalmefen-therapie           |   |                      |    |                     |    |  |
| Nalmefen 10-40mg/Tag  | 96  |   |                      |    |                     |    |  |
| Nalmefen < 20mg/Tag   | 64  |   |                      |    |                     |    |  |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lundbeck GmbH

|                 |  |   |
|-----------------|--|---|
| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|

|   |   |   |
|---|---|---|
| Seite<br>25:<br>„3.2.1<br>Behandlungsdauer“ | <p>Anmerkung:</p> <p>Unter „3.2.1 Behandlungsdauer“ führt das IQWiG aus (IQWiG 2014: 25):</p> <p>„Aufgrund der Unsicherheit des vom pU ermittelten Arzneimittelbedarfs von Nalmefen, gibt das Institut eine Spanne an. Es geht von einer Mindestbehandlungsdauer von einem Tag und der maximalen Behandlungsdauer von 3 (91 Tage) bzw. 6 Monaten (183 Tagen) aus.“</p> <p>Die Überlegungen des IQWiG, dass die Mindestbehandlungsdauer bei einem Tag liegt und die Maximalbehandlungsdauer eine Medikationseinnahme an jedem Tag bedeutet, sind nur eine theoretische Annahme. Hierdurch wird ein theoretisches Minimal- und Maximalintervall beschrieben, welches jedoch im Ergebnis größtmögliche Unsicherheit bedeutet. Größere Sicherheit wird erreicht, wenn die bedarfsweise Einnahme von Nalmefen auf Basis folgender Quellen quantifiziert wird:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fachinformation Selincro® (Lundbeck/Selincro® 2013)</li> </ol> | <p>Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2015).</p> <p>Aufgrund der Maßgaben der Verordnungseinschränkung nach Anlage III der AM-RL in Nummer 2 kann die Verordnung für Arzneimittel zur Unterstützung der Reduktion des Alkoholkonsums bei alkoholkranken Patienten bis zu drei Monate erfolgen; in begründeten Ausnahmefällen kann die Verordnung um längstens weitere drei Monate verlängert werden.</p> <p>Diese Maßgaben wurden in der Kostendarstellung berücksichtigt. Die empfohlene Dosis von Naltrexon für Erwachsene beträgt 50 mg pro Tag (1 Filmtablette pro Tag).</p> <p>Nalmefen wird nach Bedarf eingenommen. Die maximale Dosis ist eine Filmtablette pro Tag. Auf der Grundlage der Angaben in der Fachinformation ist es möglich, dass die Patienten nur eine Filmtablette während der Behandlung einnehmen oder täglich eine</p> |
|---|---|---|

|  |  |
|--|--|
| <p>2. Einnahmefrequenz in den klinischen Studien, errechnet gemäß der Maßgaben der Verordnungseinschränkung in Anlage III Nummer 2 der Arzneimittel-Richtlinie (Lundbeck 2014b)</p> <p>3. Ermittlung von Packungsgrößen gem. § 5 PackungsV (BMG 2013) und Festlegung der Messzahlen für erstattungsfähige Packungsgrößen (N-Kennzeichnung) durch das DIMDI (DIMDI 2013)</p> <p>zu 1. Fachinformation Selincro® (Lundbeck/Selincro® 2013)</p> <p>Die Einnahme von Selincro® (Wirkstoff Nalmefen) erfolgt als ganze Tablette nach Bedarf, wobei die maximale Dosis eine Tablette pro Tag beträgt. Dies bedeutet, dass es im Behandlungszeitraum entweder Tage mit Medikationseinnahme gibt oder Tage ohne Medikationseinnahme. In der Fachinformation beziehen sich die Angaben zur mittleren, gewichteten Applikationsfrequenz auf den Studienzeitraum von 6 bis 12 Monaten. Gemäß den Angaben in Abschnitt 5.1 der Fachinformation erfolgt die Medikationseinnahme an ungefähr jedem zweiten Tag (Lundbeck/Selincro® 2013: 3):</p> <p>„Selincro® sollte nach Bedarf eingenommen werden; dies führte dazu, dass Patienten Selincro® im Durchschnitt ungefähr an der Hälfte der Tage einnahmen.“</p> <p>Bereits die Angaben in der Fachinformation belegen eine Einnahme von Selincro® (Wirkstoff Nalmefen) nur an ca. jedem zweiten Behandlungstag.</p> <p>zu 2. Einnahmefrequenz in den klinischen Studien, errechnet gemäß der Maßgaben der Verordnungseinschränkung in Anlage III Nummer 2 der Arzneimittel-Richtlinie (Lundbeck 2014b)</p> <p>Nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung in Anlage III Nummer 2 der Arzneimittel-Richtlinie geht hervor, dass Medikamente zur Reduktion des Alkoholkonsums bei Alkoholabhängigen bis zu</p> | <p>Filmtablette über den gesamten Behandlungszeitraum. Die Angaben im Beschluss bilden folglich die Spanne eines Mindest- und Maximalbedarfes dar. Der tatsächliche Verbrauch ist patientenindividuell unterschiedlich. In klinischen Studien zu Nalmefen lag der Durchschnittsverbrauch innerhalb von 3 Monaten bei ca. 50 Filmtabletten und innerhalb von 6 Monaten bei ca. 100 Filmtabletten, was einer Einnahme an jedem 2. Tag gleichkommen würde.</p> <p>Bei der Berechnung des Verbrauches für Nalmefen ist weiterhin zu berücksichtigen, dass in der Regel die Behandlung mit Nalmefen mit der Verordnung einer kleinen Packungsgröße (14 Filmtabletten) begonnen wird und bei Ansprechen des Patienten die Verordnung fortgesetzt wird. Dies stellt somit die Untergrenze der Therapiekosten dar.</p> <p>Der G-BA stellt angesichts der möglichen Spannweite eine Spanne für den Verbrauch dar.</p> |
|--|--|

einer Behandlungsdauer von 3 Monaten (= 91 Kalendertagen) und in Ausnahmefällen von bis zu 6 Monaten (= 183 Kalendertagen) erstattet werden. Daher wurden auf Basis der klinischen Studien zu Selincro® (Nalmefen) und damit dem höchsten zu Verfügung stehenden Evidenzniveau (Evidenzlevel Ib) die mittlere, gewichtete Applikationsfrequenz für Behandlungszeiträume von 3 Monaten und 6 Monaten ermittelt. Diese Analysen lagen als Volltext dem Dossier bei (Lundbeck 2014b) und sind die qualitativ hochwertigste Evidenz, die Einnahmehäufigkeit von Selincro® (Nalmefen) zu ermitteln.

Basierend auf den klinischen Studien 12014A, 12023A und 12013A für Selincro® (Nalmefen) ist die mittlere, gewichtete Applikationsfrequenz ab Therapiebeginn für die ersten 3-Monate mit 61,3 % [58,6; 64,0] der Tage und für die ersten 6-Monate mit 57,9 % [55,2; 60,6] der Tage berechnet (Lundbeck 2014b: Tab. 7,8). Die Daten sind in der folgenden Tabelle 6 dargestellt.

Diese Ergebnisse werden durch weitere Analysen bestätigt, die ausschließlich mit Patienten aus deutschen Studienzentren vorgenommen wurden. Werden nur die Daten aus Deutschland berücksichtigt, ergeben sich eine Medikationseinnahme von 58,4 % [53,0; 63,8] der Tage im 3-Monatszeitraum und von 55,2 % [49,8; 60,7] der Tage im 6-Monatszeitraum (Lundbeck 2014c: Tab. 7,8). Die Daten sind in der folgenden Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 6: Mittlere, gewichtete Applikationsfrequenz für die Behandlungszeiträume von 3 Monaten und 6 Monaten unter Einbezug der drei pivotalen Studien; diese Daten wurden bereits im Dossier dargestellt.

|  | MW<br>(in %) | ±SE | 95% KI | Tage im<br>Behand-<br>lungs- |
|--|--------------|-----|--------|------------------------------|
|--|--------------|-----|--------|------------------------------|

|   |           |       |              |  |
|---|-----------|-------|--------------|--|
|   |           |       |              | zeitraum mit Medikationseinnahme <sup>1</sup>                    |
| Selincro <sup>®</sup> (Nalmefen) im 3-Monatszeitraum  | 61,3      | 0,014 | [58,6; 64,0] | 56 [53; 58]  |
| Selincro <sup>®</sup> (Nalmefen) im 6-Monatszeitraum  | 57,9      | 0,014 | [55,2; 60,6] | 106 [101; 111]   |
| Quelle: Lundbeck 2014b: Tab. 7, 8   |           |       |              |  |
| <sup>1</sup> = MW [95% KI], MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, KI = Konfidenzintervall   |           |       |              |  |
| Tabelle 7: Mittlere, gewichtete Applikationsfrequenz für die Behandlungszeiträume von 3 Monaten und 6 Monaten unter Bezug der deutschen Studienzentren der pivotalen Studie 12014A. |           |       |              |  |
|   | MW (in %) | ±SE   | 95% KI       | Tage im Behandlungszeitraum mit Medikationseinnahme <sup>1</sup> |
| Selincro <sup>®</sup>   | 58,4      | 0,028 | [53,0;       | 53 [48;  |

|   |      |       |                 |                  |
|---|------|-------|-----------------|------------------|
| (Nalmefen) im 3-Monatszeitraum  |      |       | 63,8]           | 58]              |
| Selincro®<br>(Nalmefen) im 6-Monatszeitraum   | 55,2 | 0,028 | [49,8;<br>60,7] | 101 [91;<br>111] |
| Quelle: Lundbeck 2014c: Tab. 7, 8   |      |       |                 |                  |
| <sup>1</sup> = MW [95% KI], MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, KI = Konfidenzintervall   |      |       |                 |                  |
| <p>In den Berechnungen ist berücksichtigt, dass einige Patienten eine tägliche Tabletteneinnahme hatten. Analysen der klinischen Studien 12014A, 12023A und 12013A für Selincro® (Nalmefen) belegen, dass im Behandlungszeitraum von 3 Monaten nur ca. 27,1 % der Patienten täglich eine Tablette Selincro® (Nalmefen) einnahmen (Lundbeck 2014b: Tab. 3); in einem Therapiezeitraum über 6 Monate nahmen im Durchschnitt 28,8 % der Patienten täglich eine Tablette ein (Lundbeck 2014b: Tab 6). Das heißt 72,9 % bzw. 71,2 % der Patienten, die mit Selincro® (Nalmefen) über 3 oder 6 Monate behandelt werden, nehmen Selincro® nicht täglich ein. Diese Ergebnisse werden durch die Auswertungen der Daten aus deutschen Studienzentren bestätigt. Nach 3 Monaten Therapie mit Selincro® (Nalmefen) nahmen lediglich 22,9 % der Patienten täglich eine Tablette ein, im Behandlungszeitraum nach 6 Monaten beträgt dieser Anteil 23,3 % (Lundbeck 2014c: Tab. 3, 6). Dies bedeutet, dass 77,1 % bzw. 76,7 % der in den beiden Zeiträumen behandelten Patienten Selincro® (Nalmefen) nicht täglich sondern bei Bedarf einnahmen.</p> <p>Die Analysen bestätigen, dass die von Lundbeck berechnete mittlere, gewichtete Applikationsfrequenz unter Verwendung von Daten des höchsten zu Verfügung stehenden Evidenzniveaus valider ist und der Versorgungsrealität entspricht, im Vergleich zu der vom IQWiG vorgenommenen ausschließlich theoretisch abgeleiteten Medikationseinnahme.</p> |      |       |                 |                  |

|   |  |
|---|--|
| <p>zu 3. Ermittlung von Packungsgrößen gem. § 5 Packungsv (BMG 2013) und Festlegung der Messzahlen für erstattungsfähige Packungsgrößen (N-Kennzeichnung) durch das DIMDI (DIMDI 2013)</p> <p>Der Gesetzgeber hat in der Packungsgrößenverordnung (Packungsv) festgelegt, dass nur diejenigen Fertigarzneimittel zu Lasten der GKV verordnet werden dürfen, die über ein Packungsgrößenkennzeichen entsprechend der Dauer der Therapie verfügen (BMG 2013). Die Packungsgrößenkennzeichen bilden entweder einen Behandlungszeitraum vom 10 Tagen (Kennzeichen N1), 30 Tagen (Kennzeichen N2) oder 100 Tagen (Kennzeichen N3) ab (BMG 2013) und müssen vom pharmazeutischen Unternehmer beim DIMDI beantragt werden.</p> <p>Nachfolgend ist § 1 der Packungsgrößenverordnung aufgeführt, der in Absatz 1 unter den Ziffern 2. und 3. die Anforderungen zur Vergabe der Kennzahlen N2 und N3 definiert (BMG 2013):</p> <p>„§ 1</p> <p>(1) Fertigarzneimittel nach § 4 Absatz 1 des Arzneimittelgesetzes, die von einem Vertragsarzt verordnet und zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung abgegeben werden können, werden einer Packungsgrößenkennzeichnung wie in den Anlagen aufgeführt, mit folgender Maßgabe zugeordnet, sofern ein Packungsgrößenkennzeichen in den Anlagen bestimmt ist:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. [...]</li> <li>2. Packungen für die Dauertherapie, die einer besonderen ärztlichen Begleitung bedarf, mit einer Anzahl von einzelnen Anwendungseinheiten für eine Behandlungsdauer von 30 Tagen werden als N2 (mittlere Packungsgröße) gekennzeichnet; dies gilt auch für Packungen, deren Anzahl von einzelnen Anwendungseinheiten um nicht</li> </ol> | <p>Die Packungsgröße wird durch das DIMDI nach Verwaltungsvorschrift zur Packungsgrößenverordnung auf Basis eines Durchschnittsverbrauchs errechnet.</p> |
|---|--|

|  |  |  |
|--|--|--|
|  | <p>mehr als 10 Prozent hiervon abweicht,</p> <p>3. Packungen für die Dauertherapie und mit einer Anzahl von einzelnen Anwendungseinheiten für eine Behandlungsdauer von 100 Tagen werden als N3 (große Packungsgröße) gekennzeichnet; dies gilt auch für Packungen, deren Anzahl von einzelnen Anwendungseinheiten um nicht mehr als 5 Prozent niedriger ist.“</p> <p>Für Selincro® (Nalmefen) wurden zwei Packungsgrößenkennzeichen beantragt: Für die Packung mit 14 Tabletten das Packungsgrößenkennzeichen N2 und für die Packung mit 49 Tabletten das Packungsgrößenkennzeichen N3 (Lundbeck 2012a). Das DIMDI hat mit Beschluss vom 17. Mai 2013 die beantragten Packungsgrößenkennzeichen genehmigt (DIMDI 2013: 74-75) und damit bestätigt, dass die Packung mit 14 Tabletten einem Behandlungszeitraum von 30 Tagen entspricht und die Packung mit 49 Tabletten einem Behandlungszeitraum von 100 Tagen.</p> <p>Die Festsetzung der Packungsgrößenkennzeichen durch das DIMDI bestätigt, dass die bedarfsweise Einnahme von Selincro® (Nalmefen) dazu führt, dass Patienten nur an ca. jedem zweiten Behandlungstag eine Tablette einnehmen.</p> <p>Damit widerspricht die Feststellung des IQWiG den durch das DIMDI festgelegten Normgrößen und damit den zugrundeliegenden Behandlungszeiträumen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Arzneimittelbedarf von Selincro® (Nalmefen) nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung in Anlage III Nummer 2 der Arzneimittel-Richtlinie soll aus den Zulassungsstudien ermittelt werden. Die mittlere, gewichtete Applikationsfrequenz ergibt, dass in einem Behandlungszeitraum von 3 Monaten an 61,3 % [58,6; 64,0] der Tage Selincro® (Nalmefen) eingenommen wurde und in einem Behandlungszeitraum von 6 Monaten an 57,9 % [55,2; 60,6]</p> |  |
|--|--|--|

|  | <p>der Tage. Diese Einnahmehäufigkeit wird durch die Angaben der Fachinformation sowie die Festsetzung der Packungsgrößenkennzeichnung durch das DIMDI bestätigt. Der Arzneimittelverbrauch von Selincro® (Nalmefen) wird anhand dieser durchschnittlichen Verbrauchsspannen ermittelt.</p>  |  |          |           |  |          |          |  |          |          |  |
|--|--|--|----------|-----------|--|----------|----------|--|----------|----------|--|
| <p>Seite 26:<br/>„3.2.5 Jahrestherapiekosten“</p>  | <p>Anmerkung:</p> <p>Unter „3.2.5 Jahrestherapiekosten“ gibt das IQWiG die von Lundbeck im Dossier zu Nalmefen (Selincro®) berechneten Jahrestherapiekosten unter Bezugnahme auf die Verordnung ganzer Packungen falsch an (IQWiG 2014: 26). Die Kosten für Nalmefen und Naltrexon wurden vom IQWiG vertauscht. Die korrekten und verkehrt angegebenen Kosten sind in der folgenden Tabelle 8 dargestellt.</p> <p>Tabelle 8: korrekte und verkehrt angegebene Kosten im Behandlungszeitraum von 3 Monaten</p> <table border="1" data-bbox="277 898 1153 1257"> <thead> <tr> <th>Behandlungszeitraum 3 Monate (91 Tage)</th> <th>Nalmefen</th> <th>Naltrexon</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dossier Lundbeck – Jahrestherapiekosten unter Berücksichtigung der Verordnung ganzer Packungen</td> <td>356,95 €</td> <td>457,12 €</td> </tr> <tr> <td>IQWiG – falsche Angabe der von Lundbeck im Dossier berechneten Jahrestherapiekosten unter Berücksichtigung der Verordnung ganzer Packungen</td> <td>457,12 €</td> <td>356,95 €</td> </tr> </tbody> </table> <p>Das IQWiG führt aus, dass der pU die Kosten für einen Behandlungszeitraum von 3 Monaten unter Nalmefen mit 457,12 € und</p> | Behandlungszeitraum 3 Monate (91 Tage) | Nalmefen | Naltrexon | Dossier Lundbeck – Jahrestherapiekosten unter Berücksichtigung der Verordnung ganzer Packungen | 356,95 € | 457,12 € | IQWiG – falsche Angabe der von Lundbeck im Dossier berechneten Jahrestherapiekosten unter Berücksichtigung der Verordnung ganzer Packungen | 457,12 € | 356,95 € | <p>Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Beschlussfassung.</p> <p>Die Therapiekosten im Beschluss basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2015).</p> |
| Behandlungszeitraum 3 Monate (91 Tage)   | Nalmefen   | Naltrexon                              |          |           |  |          |          |  |          |          |  |
| Dossier Lundbeck – Jahrestherapiekosten unter Berücksichtigung der Verordnung ganzer Packungen   | 356,95 €   | 457,12 €                               |          |           |  |          |          |  |          |          |  |
| IQWiG – falsche Angabe der von Lundbeck im Dossier berechneten Jahrestherapiekosten unter Berücksichtigung der Verordnung ganzer Packungen | 457,12 €   | 356,95 €                               |          |           |  |          |          |  |          |          |  |

|   |  |   |
|---|--|---|
|   | <p>unter Naltrexon mit 356,95 € angegeben hätte. Im Dossier ist jedoch aufgezeigt, dass die niedrigeren Kosten unter der Therapie mit Nalmefen entstehen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Bei einer Behandlungsdauer von 3 Monaten gibt der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 356,95 € für Nalmefen und 457,12 € für Naltrexon an.</p>  |   |
| <p>Seite 26:<br/>„3.2.5 Jahrestherapiekosten“</p> | <p>Anmerkung:</p> <p>Unter „3.2.5 Jahrestherapiekosten“ berechnet das IQWiG Kosten für eine Arzneimitteltherapie auf Basis der theoretischen Minimalbehandlungsdauer von einem Tag im Zeitraum von 3 oder 6 Monaten Behandlung sowie einer theoretischen Maximalbehandlungsdauer von einer täglichen Medikationseinnahme. Das IQWiG verwendet für die Berechnung jeweils die größte im Markt befindliche und zu Lasten der GKV verordnungsfähige Packungsgröße N3 mit 49 Tabletten (IQWiG 2014: 26).</p> <p>Wie bereits in den Anmerkungen zu „3.2.1 Behandlungsdauer“ dargestellt (siehe oben), muss die Berechnung der Jahrestherapiekosten die bedarfsweise Einnahme von Nalmefen (Selincro®) berücksichtigen. Die Berechnung muss auf Basis der Applikationsfrequenz von Nalmefen (Selincro®) erfolgen.</p> <p>Gemäß der Fachinformation Selincro® (Lundbeck/Selincro® 2013), der Vorgaben der Packungsgrößenverordnung (BMG 2013) und der vom DIMDI entsprechend festgelegten Messzahlen für erstattungsfähige Packungsgrößen (DIMDI 2013: 74-75) sowie auf Basis von</p> | <p>Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2015).</p> <p>Aufgrund der Maßgaben der Verordnungseinschränkung nach Anlage III der AM-RL in Nummer 2 kann die Verordnung für Arzneimittel zur Unterstützung der Reduktion des Alkoholkonsums bei alkoholkranken Patienten bis zu drei Monate erfolgen; in begründeten Ausnahmefällen kann die Verordnung um längstens weitere drei Monate verlängert werden.</p> <p>Diese Maßgaben wurden in der Kostendarstellung berücksichtigt.</p> <p>Die empfohlene Dosis von Naltrexon für Erwachsene beträgt 50 mg pro Tag (1 Filmtablette pro Tag).</p> <p>Nalmefen wird nach Bedarf eingenommen. Die maximale Dosis ist eine Filmtablette pro Tag. Auf der Grundlage der Angaben in der Fachinformation ist es möglich, dass die Patienten nur eine Filmtablette während der Behandlung einnehmen oder täglich eine Filmtablette über den gesamten Behandlungszeitraum. Die Angaben im Beschluss bilden folglich die Spanne eines Mindest- und</p> |

Daten des höchsten zu Verfügung stehenden Evidenzniveaus ist die mittlere, gewichtete Applikationsfrequenz zu ermitteln. Die mittlere, gewichtete Applikationsfrequenz belegt eine Arzneimittelaufnahme von Nalmefen (Selincro®) in einem Behandlungszeitraum von 3 Monaten an 61,3 % [58,6; 64,0] der Tage und in einem Behandlungszeitraum von 6 Monaten an 57,9 % [55,2; 60,6] der Tage (Lundbeck 2014b: Tab. 7,8). Bestätigt werden diese Ergebnisse durch die Sensitivitätsanalysen, in die ausschließlich Patienten aus deutschen Studienzentren einbezogen wurden (Medikationseinnahme an 58,4 % [53,0; 63,8] der Tage im 3-Monatszeitraum und an 55,2 % [49,8; 60,7] der Tage im 6-Monatszeitraum (Lundbeck 2014c: Tab. 7,8). Die Analyse auf Basis von Daten aus deutschen Studienzentren bestätigt die Übertragbarkeit der ermittelten Applikationsfrequenz auf den deutschen Versorgungskontext.

Im Versorgungsalltag werden zu Therapiebeginn i.d.R. kleinere Packungsgrößen verordnet, um zunächst aus klinisch-medizinischen und wirtschaftlichen Gründen sicherzustellen, dass die Patienten positiv auf die Therapie ansprechen. Daher wird zu Therapiebeginn i.d.R. die N2 Packungsgröße mit 14 Tabletten verordnet, die einen Therapiezeitraum von einem Monat abdeckt. Wenn die Patienten auf die Therapie ansprechen, kann die Behandlung fortgesetzt werden – in einem Behandlungszeitraum von 3 oder 6 Monaten werden dann i.d.R. Packungsgrößen mit 49 Tabletten (N3) als Folgeverordnung verschrieben. Diese Therapiestrategie folgt den Vorgaben der Fachinformation in Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung (Lundbeck/Selincro® 2013: 1):

„In den pivotalen Studien wurde die stärkste Verbesserung während der ersten 4 Wochen der Behandlung festgestellt. Das Ansprechen des Patienten auf die Behandlung und die Notwendigkeit der Fortsetzung der Arzneimitteltherapie sollte regelmäßig (z. B. monatlich) erhoben werden (siehe Abschnitt 5.1).“

Maximalbedarfes dar. Der tatsächliche Verbrauch ist patientenindividuell unterschiedlich. In klinischen Studien zu Nalmefen lag der Durchschnittsverbrauch innerhalb von 3 Monaten bei ca. 50 Filmtabletten und innerhalb von 6 Monaten bei ca. 100 Filmtabletten, was einer Einnahme an jedem 2. Tag gleichkommen würde.

Bei der Berechnung des Verbrauches für Nalmefen ist Weiterhin zu berücksichtigen, dass in der Regel die Behandlung mit Nalmefen mit der Verordnung einer kleinen Packungsgröße (14 Filmtabletten) begonnen wird und bei Ansprechen des Patienten die Verordnung fortgesetzt wird. Dies stellt somit die Untergrenze der Therapiekosten dar.

Erste Versorgungsdaten aus Deutschland (IMS PharmaTrend®-Panel) bestätigen, dass die Therapie zunächst mit einer N2 Packungsgröße a 14 Tabletten begonnen wird und die Folgetherapie mit einer N3 Packungsgröße a 49 Tabletten fortgesetzt wird. Im IMS PharmaTrend®-Panel werden Arzneimittelabgaben aus über 4.000 Apotheken erfasst, die gewichtet nach Region und Größe ausgewertet werden und damit repräsentativ für Deutschland sind. Die wöchentliche Analysen im IMS PharmaTrend®-Panel seit Einführung von Selincro® (Nalmefen) für den Zeitraum 01. September 2014 bis 07. Dezember 2014 (KW 36 bis 49) belegen, dass der Verordnungsanteil der Packungen mit 14 Tabletten (Packungsgröße N2) bei 75,7% liegt und der Anteil der Packungen mit 49 Tabletten (Packungsgröße N3) bei 24,3%. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Verordnungsanteil der Packungen mit 14 Tabletten (N2) und 49 Tabletten (N3) im Zeitraum 01. September 2014 bis 07. Dezember 2014 (KW 36 bis 49)

| Packungsgröße     | Anzahl N | Anteil % |
|-------------------|----------|----------|
| 14 Tabletten (N2) | 2.625    | 75,7%    |
| 49 Tabletten (N3) | 842      | 24,3%    |

Vorgeschlagene Änderung:

Die Jahrestherapiekosten sind unter Verwendung der mittleren, gewichteten Applikationsfrequenz zu ermitteln, die den Angaben der Fachinformation Selincro® (Lundbeck/Selincro® 2013), den Vorgaben der Packungsgrößenverordnung (BMG 2013) und den vom DIMDI entsprechend festgelegten Messzahlen für erstattungsfähige Packungsgrößen (DIMDI 2013: 74-75) sowie den Daten des höchsten zu Verfügung stehenden Evidenzniveaus (Lundbeck 2014b) entspricht. Die mittlere, gewichtete Applikationsfrequenz wird durch

Daten aus deutschen Studienzentren bestätigt und kann auf den Versorgungsalltag in Deutschland übertragen werden.

Die Berechnung der Jahrestherapiekosten unter Verwendung von gesamten Packungen folgt den Maßgaben der Verordnungseinschränkung in Anlage III Nummer 2 der Arzneimittel-Richtlinie und bildet Behandlungszeiträume von 3 und 6 Monaten ab. Es wird berücksichtigt, dass zu Therapiebeginn i.d.R. die N2 Packung mit 14 Tabletten verordnet wird. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: GKV-Kostenvorteil von Selincro® (Nalmefen); berechnet auf Packungsebene für die Behandlungszeiträume von 3 Monaten und 6 Monaten

|   | Selincro® (Nalmefen)-<br>Therapiekosten<br><br>Kosten pro Packung<br>nach Abzug der ge-<br>setzlich vorgeschrie-<br>benen Rabatte (€)                 | Adepend® (Naltrexon)<br>–Therapiekosten<br><br>Kosten pro Packung<br>nach Abzug der ge-<br>setzlich vorgeschrie-<br>benen Rabatte (€) |
|---|---|---|
| 3 Monate<br>Behand-<br>lungsdauer<br>(= 91<br>Tage) | 356,95 €<br><br>56 Tage mit Medikati-<br>onseinnahme (53 Ta-<br>ge in den deutschen<br>Studienzentren)<br>= 1 x N2 und 1 x N3<br>(14 + 49 = 63 Tabl.) | 457,12 €<br><br>91 Tage mit Medikati-<br>onseinnahme<br><br>= 4 x N2<br>(4 x 28 = 112 Tabl.)  |
| 6 Monate<br>Behand-<br>lungsdauer                   | 629,48 €<br><br>106 Tage mit Medika-  | 799,96 €<br><br>183 Tage mit Medika-  |

|  |   |   |  |
|--|---|---|--|
| (= 183 Tage)   | tionseinnahme (101 Tage in den deutschen Studienzentren)<br>= 1 x N2 und 2 x N3<br>(14 + 49 + 49 = 112 Tabl.) | tionseinnahme<br>= 7 x N2<br>(7 x 28 = 196 Tabl.) |  |
| <p>Quelle: eigene Berechnungen, Modul 3, Tabelle 3-14 unter Abschnitt „3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie“ (Lundbeck 2014a: 62-65).</p> <p>Selincro<sup>®</sup> (Nalmefen) 14 Filmtabletten pro Packung (N2): Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte 84,42 €.</p> <p>Selincro<sup>®</sup> (Nalmefen) 49 Filmtabletten pro Packung (N3): Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte 272,53 €.</p> <p>Adepend<sup>®</sup> (Naltrexon) 28 Filmtabletten pro Packung (N2): Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte 114,28 € (da die Kosten pro identischer Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte bei Adepend<sup>®</sup> (Naltrexon) niedriger als bei Naltrexon HCl neuraxpharm<sup>®</sup> (Naltrexon) sind, wird mit den geringeren Kosten von Adepend<sup>®</sup> (Naltrexon) gerechnet).</p> |   |   |  |
| <p>Bei einer Behandlungsdauer von 3 Monaten betragen die Jahrestherapiekosten 356,95 € für Nalmefen und 457,12 € für Naltrexon.</p> <p>Bei einer Behandlungsdauer von 6 Monaten betragen die Jahrestherapiekosten 629,48 € für Nalmefen und 799,96 € für Naltrexon.</p>  |   |   |  |

|  |  |   |
|--|--|---|
|  |  |   |
| <p>Seite 30:<br/>„5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung“</p> | <p>Anmerkung:<br/>Unter „5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung“ (Tabelle 7) gibt das IQWiG Jahrestherapiekosten an (IQWiG 2014: 30). Diese Berechnungen basieren auf theoretischen Annahmen und müssen korrigiert werden.</p> <p>Die Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung sind gemäß der Angaben der Fachinformation Selincro® (Lundbeck/Selincro® 2013), der Vorgaben der Packungsgrößenverordnung (BMG 2013) und der vom DIMDI entsprechend festgelegten Messzahlen für erstattungsfähige Packungsgrößen (DIMDI 2013: 74-75) sowie auf Basis von Daten des höchsten zu Verfügung stehenden Evidenzniveaus zu berechnen (Lundbeck 2014b). Hierdurch ist eine mittlere, gewichtete Applikationsfrequenz feststellbar, die auf den deutschen Versorgungsalltag zu übertragen ist. Die Berechnung der Jahrestherapiekosten folgt den Maßgaben der Verordnungseinschränkung in Anlage III Nummer 2 der Arzneimittel-Richtlinie und bildet Behandlungszeiträume von 3 und 6 Monaten ab. Dem Versorgungsalltag folgend werden Kosten pro verordneter Packung zugrunde gelegt, wobei berücksichtigt wird, dass zu Therapiebeginn i.d.R. die N2 Packung mit 14 Tabletten verordnet wird.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:<br/>In der Spalte „Jahrestherapiekosten pro Patient in €“ (Tabelle 7)</p> | <p>Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2015). Aufgrund der Maßgaben der Verordnungseinschränkung nach Anlage III der AM-RL in Nummer 2 kann die Verordnung für Arzneimittel zur Unterstützung der Reduktion des Alkoholkonsums bei alkoholkranken Patienten bis zu drei Monate erfolgen; in begründeten Ausnahmefällen kann die Verordnung um längstens weitere drei Monate verlängert werden.</p> <p>Diese Maßgaben wurden in der Kostendarstellung berücksichtigt.</p> <p>Die empfohlene Dosis von Naltrexon für Erwachsene beträgt 50 mg pro Tag (1 Filmtablette pro Tag).</p> <p>Nalmefen wird nach Bedarf eingenommen. Die maximale Dosis ist eine Filmtablette pro Tag. Auf der Grundlage der Angaben in der Fachinformation ist es möglich, dass die Patienten nur eine Filmtablette während der Behandlung einnehmen oder täglich eine Filmtablette über den gesamten Behandlungszeitraum. Die Angaben im Beschluss bilden folglich die Spanne eines Mindest- und Maximalbedarfes dar. Der tatsächliche Verbrauch ist patientenindividuell unterschiedlich. In klinischen Studien zu Nalmefen lag der Durchschnittsverbrauch innerhalb von 3 Monaten bei ca. 50 Filmtabletten und innerhalb von 6 Monaten bei ca. 100 Filmtabletten, was einer Einnahme an jedem 2. Tag gleichkommen würde.</p> <p>Bei der Berechnung des Verbrauches für Nalmefen ist Weiterhin zu berücksichtigen, dass in der Regel die Behandlung mit Nalmefen</p> |

|   |  |  |
|---|--|--|
|   | <p>sind die korrekt ermittelten Jahrestherapiekosten für Nalmefen aufzuführen. Diese betragen bei einer Behandlungsdauer von 3 Monaten 356,95 € und bei einer Behandlungsdauer von 6 Monaten 629,48 €.</p> <p>Der in der Spalte „Kommentar“ bei Nalmefen aufgeführte Text entfällt, da die Berechnung der mittleren, gewichteten Applikationsfrequenz den Vorgaben der der Fachinformation Selincro® (Lundbeck/Selincro® 2013), der Packungsgrößenverordnung (BMG 2013) und der vom DIMDI entsprechend festgelegten Messzahlen für erstattungsfähige Packungsgrößen (DIMDI 2013: 74-75) folgen sowie auf Basis von Daten des höchsten zu Verfügung stehenden Evidenzniveaus ermittelt ist (Lundbeck 2014b).</p>  | <p>mit der Verordnung einer kleinen Packungsgröße (14 Filmtabletten) begonnen wird und bei Ansprechen des Patienten die Verordnung fortgesetzt wird. Dies stellt somit die Untergrenze der Therapiekosten dar.</p>   |
| <p>S.25, Abschnitt 3.2.4 bzw. S.30, Abschnitt 5.4</p> | <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG gibt an, dass der Naloxon-Provokationstest bei Behandlung mit Naltrexon nicht als regelhaft zu berücksichtigende GKV-Leistung anzusehen ist (IQWiG 2014: 25-26; 30). Diese Einschätzung des IQWiG steht in Widerspruch zur Fachinformation (FI) von Adepend® (Naltrexon). Vor der Behandlung mit Naltrexon muss sichergestellt sein, dass der alkoholabhängige Patient opiatfrei ist (Desitin/Adepend® 2013: 1):</p> <p>„4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung:<br/>Vor der Behandlung muss, z. B. mittels Naloxon-Provokationstest, sichergestellt sein, dass der Patient opiatfrei ist (siehe auch Abschnitt 4.4).“</p> <p>Eine ähnliche Textpassage findet sich nicht in der Fachinformation von Nalmefen (Lundbeck/Selincro® 2013). Zwischen Nalmefen und Naltrexon besteht demnach ein regelhafter Unterschied bei der notwendigen Inanspruchnahme eines Naloxon-Provokationstests,</p> | <p>Eine Testung auf Opiatfreiheit ist sowohl in der Fachinformation von Nalmefen als auch bei Naltrexon verankert. Folglich bestehen bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme dieser ärztlichen Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Regelmäßige Laborleistungen, wie z. B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer langfristigen Behandlung innerhalb des therapeutischen Gesamtkonzeptes hinausgehen, werden nicht berücksichtigt.</p> |

|   |  |  |
|---|--|--|
|   | <p>der nach FI nur für Naltrexon gefordert ist. In der FI von Naltrexon ist zudem beschrieben, dass der Naloxon-Provokationstest durch ein Urin-Screening bestätigt werden sollte (Desitin/Adepend® 2013: 1):</p> <p>„4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung:<br/>Vor Beginn einer Therapie mit Naltrexon sollte dieser Test durch ein Urin-Screening bestätigt werden. Danach kann die Behandlung mit 25mg Naltrexonhydrochlorid begonnen werden.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Naloxon-Provokationstest ist eine regelhaft zu berücksichtigende GKV-Leistung bei der Behandlung mit Naltrexon. Die von Lundbeck im Dossier zu Nalmefen (Selincro®) in Modul 3 unter Abschnitt „3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen“ (Lundbeck 2014a: 65-70) dargestellten zusätzlichen Kosten pro Patient in Höhe von 12.56 € werden bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten unter Naltrexon-Behandlung berücksichtigt.</p> |  |
| <p>Seite 26:<br/>„3.2.6 Versorgungsanteile“</p> | <p>Anmerkung:</p> <p>Unter „3.2.6 Versorgungsanteile“ führt das IQWiG aus (IQWiG 2014: 26):</p> <p>„Der pU geht in Anlehnung an die Häufigkeit der ambulanten Arzneimitteltherapie bei Alkoholabhängigen mit dem Ziel der Abstinenz von einem Versorgungsanteil von 1,7 % der Zielpopulation aus. Diesen geringen Versorgungsanteil führt er auf den innovativen Charakter der Therapie in Deutschland zurück.“</p> <p>Diese Ableitung des IQWiG ist nicht korrekt und wurde seitens Lundbeck im Dossier zu Nalmefen (Selincro®) nicht getroffen. Im Dossier wurde in Modul 3 unter Abschnitt „Arzneimittelversorgung alkoholabhängiger Patienten“ (Lundbeck 2014a: 78-79) erläutert, dass gegenwärtig ca. 1,7 % der diagnostizierten Abhängigen in der</p>  | <p>Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung</p> |

ambulant-ärztlichen Versorgung pharmakologisch behandelt werden (ca. 0,7 % mit Naltrexon) und dass diese Arzneimittelverordnungen im ambulant-ärztlichen Versorgungssystem wegen der bis zum 12. Mai 2014 geltenden Maßgaben der Verordnungseinschränkung in Anlage III Nummer 2 der Arzneimittel-Richtlinie nur das Therapieziel der Abstinenz widerspiegeln können.

Aus diesem Grund sind die Verordnungsdaten des Therapieziels der Abstinenz nur eingeschränkt nutzbar, um Aussagen zu einer Arzneimittelversorgung mit dem Ziel der Reduktion zu treffen. Weiterhin ist bei Prognosen zum Verordnungsanteil mit dem Therapieziel Reduktion zu berücksichtigen, dass alle Arzneimittelbehandlungen den ab dem 13. Mai 2014 geltenden Maßgaben der Verordnungseinschränkung in Anlage III Nummer 2 der Arzneimittel-Richtlinie folgen müssen, die Behandlungszeiträume von bis zu 3 oder 6 Monaten festlegen (BMG 2014, GBA 2014). Daher ist die Annahme gerechtfertigt, dass der Anteil alkoholabhängiger Patienten, die medikamentös mit dem Therapieziel Reduktion des Alkoholkonsums behandelt werden, nur langsam zunehmen wird.

Vorgeschlagene Änderung:

Aufgrund der erst seit dem 13. Mai 2014 geltenden Maßgaben der Verordnungseinschränkung in Anlage III Nummer 2 der Arzneimittel-Richtlinie, dass Patienten medikamentös mit dem Therapieziel der Reduktion über einen Zeitraum von bis zu 3 Monaten bzw. bis zu 6 Monaten zu Lasten der GKV behandelt werden können, ist davon auszugehen, dass der Anteil alkoholabhängiger Patienten, die medikamentös mit dem Therapieziel Reduktion des Alkoholkonsums behandelt werden, nur langsam zunehmen wird. Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung, d.h. vor Einführung von Selincro® (Nalmefen), lagen noch keine aussagefähigen und belastbaren Verordnungsdaten zum Therapieziel der Reduktion vor, die eine sichere Prognose zu Verordnungsanteilen ermöglicht hätten.

|   |  |  |
|---|--|--|
|   |  |  |
| <p>Seite 23-24: „3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation“</p> | <p>Anmerkung:</p> <p>Unter „3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation“ führt das IQWiG aus, dass die Herleitung der GKV-Zielpopulation nachvollziehbar ist. Das IQWiG hinterfragt jedoch die Größe des berechneten Intervalls der GKV-Zielpopulation, die Lundbeck mit 220.000 – 248.000 Patienten ermittelt hat, da der untere Wert evt. überschätzt sein könnte und der obere Wert evt. unterschätzt (IQWiG 2014: 24).</p> <p>Aus Sicht des IQWiG besteht Unsicherheit bei der Berechnung des Patientenanteils, der in den zwei Wochen zwischen Erstbesuch und einer Therapieentscheidung zur Behandlung mit Selincro® (Nalmefen) den Alkoholkonsum reduziert hat und nicht mehr auf mindestens hohem WHO-Risikoniveau trinkt. Das IQWiG ist der Auffassung, dass der ermittelte Prozentsatz von Patienten, die ohne Pharmakotherapie den Alkoholkonsum reduziert haben, aus nur einer Zulassungsstudie stammt (IQWiG 2014: 24).</p> <p>Diese Schlussfolgerung ist ein Irrtum – im Dossier zu Nalmefen (Selincro®) ist die Herleitung der Patientenpopulation ausführlich in Modul 3 in Abschnitt „3.2.4 Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation“ dargestellt (Lundbeck 2014a: 37-41). In diesem Abschnitt ist dargestellt, dass die Berechnung des Anteils der Patienten, die ohne Pharmakotherapie den Alkoholkonsum reduziert haben, auf Basis aller 3 pivotalen Studien erfolgt ist. Somit ist die vorliegende Datenlage vollumfänglich berücksichtigt und die Ergebnisse sind demnach sicher und robust. Sie können auf den Versorgungsalltag übertragen werden.</p> | <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Der Anzahl der Patienten werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.</p> |

Aus Sicht des IQWiG müssten außerdem die geltenden Maßgaben der Verordnungseinschränkung in Anlage III Nummer 2 der Arzneimittel-Richtlinie bei der Berechnung der Größe der GKV-Zielpopulation berücksichtigt werden. In diesen Maßgaben (BMG 2014, GBA 2014) ist erläutert, dass Arzneimittel zur Unterstützung der Reduktion des Alkoholkonsums bei alkoholkranken Patienten dann zu Lasten der GKV verordnet werden können, wenn die Patienten auf eine Abstinenztherapie hingeführt werden, aber entsprechende Therapiemöglichkeiten nicht zeitnah zur Verfügung stehen. Es ist weiterhin ausgeführt, dass die Verordnung bis zu drei Monate erfolgen kann und in begründeten Ausnahmefällen um längstens weitere drei Monate verlängert werden kann. Die Einleitung darf nur durch in der Therapie der Alkoholabhängigkeit erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Die Bewertung des IQWiG, dass die Maßgaben der Verordnungseinschränkung in Anlage III Nummer 2 der Arzneimittel-Richtlinie damit den Zugang der GKV-Patienten zu einer medikamentösen Behandlung einschränkt, teilt Lundbeck nicht. Aus Sicht von Lundbeck können die Patienten der GKV-Zielpopulation auf eine Abstinenztherapie hingeführt werden. Demnach dürfen die Maßgaben keine Berücksichtigung bei der Berechnung der Größe der GKV-Zielpopulation finden.

Vorgeschlagene Änderung:

Die berechnete Größe der GKV-Zielpopulation unter Angabe des Intervalls von 220.000 – 248.000 Patienten ist nachvollziehbar und robust.

|  |  |  |
|--|--|--|
| <p>Seite 29:<br/>„5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“</p> | <p>Anmerkung:</p> <p>Unter „5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“ (Tabelle 6) kommentiert das IQWiG die von Lundbeck berechnete Größe der GKV-Zielpopulation als überschätzt (IQWiG 2014: 29).</p> <p>Wie bereits in den Anmerkungen zu „3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation“ ausgeführt, ist diese Einschätzung des IQWiG nicht nachvollziehbar und unzutreffend. Richtigerweise beträgt die Größe der GKV-Zielpopulation ein Intervall von 220.000 – 248.000 Patienten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der in der Spalte „Kommentar“ aufgeführte Text zu einer Überschätzung der Größe der GKV-Zielpopulation entfällt.</p> | <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Der Anzahl der Patienten werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.</p> |
|--|--|--|

## Literaturverzeichnis

1. Anton, R. F./Moak, D. H./Latham, P./Waid, L. R./Myrick, H./Voronin, K./Thevos, A./Wang, W./Woolson, R. (2005): Naltrexone combined with either cognitive behavioral or motivational enhancement therapy for alcohol dependence. In: J Clin.Psychopharmacol., Bd. 25, H. 4, S. 349-357.
2. Baldin, J./Berglund, M./Borg, S./Mansson, M./Bendtsen, P./Franck, J./Gustafsson, L./Halldin, J./Nilsson, L. H./Stolt, G./Willander, A. (2003): A 6-month controlled naltrexone study: combined effect with cognitive behavioral therapy in outpatient treatment of alcohol dependence. In: Alcohol Clin.Exp.Res, Bd. 27, H. 7, S. 1142-1149.
3. BMG (Bundesministerium für Gesundheit) (2013): Verordnung über die Bestimmung und Kennzeichnung von Packungsgrößen für Arzneimittel in der vertragsärztlichen Versorgung (Packungsgrößenverordnung - PackungsV). Stand: 18.6.2013. Online im Internet unter <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/packungsv/gesamt.pdf> (18.12.2014).
4. BMG (Bundesministerium für Gesundheit) (2014): Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage III Nummer 2 – Alkoholentwöhnungsmittel. Vom 20. Februar 2014. Online im Internet unter [https://www.bundesanzeiger.de/ebanzwww/wexsservlet?session.sessionid=24a7703532c4c0efa0f2fc88f2a7ee2d&page.navid=detailsearchlisttodetailsearchdetail&fts\\_search\\_list.selected=82a490f5e25bbf7f&fts\\_search\\_list.destHistoryId=27177](https://www.bundesanzeiger.de/ebanzwww/wexsservlet?session.sessionid=24a7703532c4c0efa0f2fc88f2a7ee2d&page.navid=detailsearchlisttodetailsearchdetail&fts_search_list.selected=82a490f5e25bbf7f&fts_search_list.destHistoryId=27177) (25.6.2014).
5. Bühringer, G./Behrendt, S. (2011): 2.1 Begriffsbestimmung. In: Singer, M./Batra, A./Mann, K. (Hg.): Alkohol und Tabak. Georg Thieme Verlag, S. 65-72.
6. Desitin/Adepend® (2013): Desitin Arzneimittel GmbH, Fachinformation Adepend® Stand Mai 2013.
7. DG-Sucht (Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie) und DGPPN (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, P. u. N. (2003): Leitlinie Akutbehandlung alkoholbezogener Störungen. Online im Internet unter [http://www.sucht.de/tl\\_files/pdf/akut\\_alkohol.pdf](http://www.sucht.de/tl_files/pdf/akut_alkohol.pdf) (24.6.2014).
8. DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information) (2013): Beschlussvorlage des DIMDI. Auf Basis der Empfehlungen des DIMDI vom 28.02.2013 zu den Anträgen zu neuen Messzahlen für erstattungsfähige Packungsgrößen und Änderungen von Messzahlen für erstattungsfähige Packungsgrößen und den bis zum 15.03.2013 beim DIMDI eingegangenen Stellungnahmen zu diesen Empfehlungen. Stand: 17.05.2013.
9. DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information) (2014): ICD-10-GM Version 2014. Kapitel V: Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen F10.2. Online im Internet unter <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2014/block-f10-f19.htm> (19.6.2014).
10. EMA (European Medicines Agency) (2013): EPAR (European Public Assessment Report) Selincro®, Stand 13.03.2013. EMA/78844/2013. Online im Internet unter [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002583/WC500140326.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002583/WC500140326.pdf) (24.6.2014).
11. GBA (Gemeinsamer Bundesausschuss) (2011): Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Durchführung der Psychotherapie.

12. GBA (Gemeinsamer Bundesausschuss) (2014a): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2013-B-104) vom 13. Juni 2014.
13. GBA (Gemeinsamer Bundesausschuss) (2014b): Anlage III - Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Ordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten. Online im Internet unter [https://www.g-ba.de/downloads/83-691-351/AM-RL-III-Verordnungsbeschränkungen\\_2014-05-13.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/83-691-351/AM-RL-III-Verordnungsbeschränkungen_2014-05-13.pdf) (27.6.2014).
14. Heinälä, P./Alho, H./Kiiänmaa, K./Lonnqvist, J./Kuoppasalmi, K./Sinclair, J. D. (2001): Targeted use of naltrexone without prior detoxification in the treatment of alcohol dependence: a factorial double-blind, placebo-controlled trial. In: J Clin.Psychopharmacol., Bd. 21, H. 3, S. 287-292.
15. Heinz, A./Batra, A./Scherbaum, N./Gouzoulis-Mayfrank, E. (2012): 3.1 Schädliche Folgen des Alkoholkonsums: Hirnatrophie und ihre psychopathologischen Korrelate. In: Heinz, A. et al. (Hg.): Neurobiologie der Abhängigkeit. Kohlhammer, S. 26-39.
16. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) (2014): IQWiG-Berichte - Nr. 257. Nalmefen - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung; Auftrag: A14-30; Version: 01; Stand: 26. November 2014). Online im Internet unter [https://www.iqwig.de/download/A14-30\\_Nalmefen\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A14-30_Nalmefen_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf) (1.12.2014).
17. Lundbeck (2012a): Antrag zur Allgemeinen Verwaltungsvorschrift zur Ermittlung von Packungsgrößen gem. § 5 PckungsV, Stand 13. November 2012. Data on File. Hamburg.
18. Lundbeck (2012b): Lundbeck Clinical Trial Registry. Completed Nalmefene Studies. Data on File. Hamburg.
19. Lundbeck (Lundbeck A/S) (2012c): Selincro® Module 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy – Stand: Version 3 - 10.07.2012. Data on File. Kopenhagen.
20. Lundbeck/Selincro® (2013): Lundbeck GmbH, Fachinformation Selincro® Stand Dezember 2013.
21. Lundbeck (2014a): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Nalmefen (Selincro®), Modul 3 A, Stand 28.08.2014. Online im Internet unter [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-613/2014-08-28\\_Modul3A\\_Nalmefen.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-613/2014-08-28_Modul3A_Nalmefen.pdf).
22. Lundbeck (Lundbeck A/S) (2014b): IMP Intake per month and in the first 3 and 6 months of the treatment period. Patients with a High or Very High DRL at Baseline and Randomisation - Studies 12013A, 12014A and 12023A pooled. Data on File. Hamburg.
23. Lundbeck (Lundbeck A/S) (2014c): IMP Intake per month and in the first 3 and 6 months of the treatment period. Patients with a High or Very High DRL at Baseline and Randomisation - Study 12014A: German Patients. Data on File. Hamburg.
24. Morris, P. L./Hopwood, M./Whelan, G./Gardiner, J./Drummond, E. (2001): Naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial. In: Addiction, Bd. 96, H. 11, S. 1565-1573.

25. O'Malley, S. S./Rounsaville, B. J./Farren, C./Namkoong, K./Wu, R./Robinson, J./O'Connor, P. G. (2003): Initial and maintenance naltrexone treatment for alcohol dependence using primary care vs specialty care: a nested sequence of 3 randomized trials. In: Archives of Internal Medicine, Bd. 163, H. 14, S. 1695-1704.
26. O'Malley, S. S./Robin, R. W./Levenson, A. L./GreyWolf, I./Chance, L. E./Hodgkinson, C. A./Romano, D./Robinson, J./Meandzija, B./Stillner, V./Wu, R./Goldman, D. (2008): Naltrexone alone and with sertraline for the treatment of alcohol dependence in Alaska natives and non-natives residing in rural settings: a randomized controlled trial. In: Alcohol Clin.Exp.Res, Bd. 32, H. 7, S. 1271-1283.
27. Soyka, M. (2005): 12 Klinisch-psychiatrische Diagnostik des Alkoholismus. In: Singer, M./Teyssen, S. (Hg.): Alkohol und Alkoholfolgekrankheiten. Springer, S. 130-142.
28. Starosta, A. N./Leeman, R. F./Volpicelli, J. R. (2006): The BRENDA model: integrating psychosocial treatment and pharmacotherapy for the treatment of alcohol use disorders. In: J Psychiatr.Pract., Bd. 12, H. 2, S. 80-89.
29. Sullivan, J. T./Sykora, K./Schneiderman, J./Naranjo, C. A./Sellers, E. M. (1989): Assessment of alcohol withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CWA-Ar). In: Br J Addict, Bd. 84, H. 11, S. 1353-1357.
30. Volpicelli, J. R./Pettinati, H. M./McLellan, A. T./O'Brian, C. P. (2001): Combining Medication and Psychosocial Treatments for Addictions. The BRENDA Approach. New York: The Guilford Press.
31. WHO (World Health Organization) (2000): International Guide For Monitoring Alcohol Consumption And Related Harm. Online im Internet unter [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66529/1/WHO MSD MSB 00.4.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66529/1/WHO_MSD_MSB_00.4.pdf?ua=1) (17.6.2014).
32. Zimmerer, T./Teyssen, S./Singer, M. V. (2011): 6.4. Allgemeine ärztliche Aspekte bei der Erkennung der Alkoholkrankheit und alkoholassoziierter Organschäden. In: Singer, M./Batra, A./Mann, K. (Hg.): Alkohol und Tabak. Georg Thieme Verlag, S. 520-525.

## 5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

|                   |   |
|-------------------|---|
| Datum             | 22. Dezember 2014   |
| Stellungnahme zu  | Nalmefen, Nr. 25, A14-30, Version 1.0, 26.11.2014   |
| Stellungnahme von | Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ),<br>Fachausschuss der Bundesärztekammer, <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a> |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Das IQWiG hat den Zusatznutzen von Nalmefen gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) Naltrexon (jeweils in Kombination mit psychosozialer Unterstützung), bei Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit bewertet (1).</p> <p>Nalmefen ist zugelassen zur Reduktion eines Alkoholkonsums auf hohem Risikoniveau bei Patienten ohne körperliche Entzugserscheinungen, für die keine sofortige Entgiftung erforderlich ist. Es sollte laut Zulassung nur in Verbindung mit psychosozialer Unterstützung verordnet werden, und nur dann, wenn sich der Alkoholkonsum zwei Wochen nach einer initialen Untersuchung weiterhin auf einem hohen Risikoniveau befindet (2). Nalmefen wird bei Bedarf eingenommen.</p> <p>Anders als die auf dem deutschen Markt verfügbaren Arzneimittel Acamprosat und Naltrexon beinhaltet das Behandlungsziel einer Therapie mit Nalmefen nicht die Aufrechterhaltung der Abstinenz bzw. die Reduktion des Rückfallrisikos (3;4), sondern zielt auf die Reduktion der Alkoholaufnahme.</p> <p>Nalmefen unterliegt Verordnungseinschränkungen gemäß Anlage III der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL). Sie besagen, dass eine Verordnung nur dann in Frage kommt, wenn sie mit dem Ziel erfolgt, auf eine Abstinenztherapie hinzuführen, die aufgrund fehlender Therapiemöglichkeiten nicht zeitnah zur Verfügung steht. Zudem darf die Verordnung nur zeitlich begrenzt (drei bis maximal sechs Monate) und durch einen Arzt erfolgen, der in der Therapie der Alkoholabhängigkeit erfahren ist (5).</p> <p>Das IQWiG kommt zu dem Schluss, dass sich aus dem indirekten Vergleich gegenüber Naltrexon im Herstellerdossier kein Zusatznutzen ab-</p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| leiten lässt, da insbesondere die Studien zur ZVT dafür nicht geeignet sind. |   |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile                        | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|--|---|--|
| IQWiG<br>Dosier-<br>bewertung,<br>S. 4 | <p><b><u>Zusatznutzen im indirekten Vergleich</u></b></p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) in die Nutzenbewertung eingeschlossene Nalmefen-Studie CPH-101-0801 mit flexiblem Dosierungsregime (10, 20 oder 40 mg Nalmefen) wurde vom IQWiG nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p><u>Bewertung:</u></p> <p>Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass für die Nutzenbewertung allein die Zulassungsstudien 12014A (ESENSE 1, (6)), 12023A (ESENSE 2, (7)), 12013A (SENSE) in Frage kommen.</p>  | Die Einwände wurden berücksichtigt.  |
| IQWiG<br>Dosier-<br>bewertung,<br>S. 5 | Das IQWiG kritisiert, dass sechs der sieben vom pU vorgelegten doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) mit Naltrexon nur Patienten einschlossen, die vor Studienbeginn bereits seit mindestens mehreren Tagen abstinent sein mussten. Die vom pU eingeschlossenen und vom IQWiG berücksichtigten Nalmefen-Zulassungsstudien 12014A, 12023A, 12013A beschränkten sich hingegen auf Patienten, die in den vier Wochen vor dem Screening mindestens sechs Trinktage mit hohem Alkoholkonsum (Heavy Drinking Days [HDD]; ESENSE 1 + 2, SENSE) und ein mindestens mittleres Risikoniveau für Alkoholkonsum (Drinking Risk Level, DRL) | In der Studie Heinälä 2001 erhielten die Patienten in der 20-wöchigen Hauptphase entgegen den Empfehlungen der Fachinformation Naltrexon nach Bedarf. Da die Patienten während dieser Phase, in Abhängigkeit vom Studienarm, nur noch zwischen 2,1 und 3,4 Tabletten pro Woche einnahmen, entspricht dies weniger als der Hälfte der empfohlenen Dosis, so dass der Effekt von Naltrexon unterschätzt werden könnte. Daten für die ersten 12 Wochen der Studie, in denen die Patienten täglich Naltrexon einnahmen, wären für die Nutzenbewertung relevant gewesen. Für diesen Zeitraum liegen jedoch keine relevanten Auswertungen vor. |
| IQWiG                                  |   | Aufgrund der in den Naltrexon-Studien (Anton 2005, Balldin 2003, Morris 2001, O'Malley 2003, O'Malley 2008, Volpicelli   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile  | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|--|--|--|
| Dossier-<br>bewertung,<br>An-<br>hang<br>A, Tab.<br>8, S.<br>36 ff | <p>gemäß WHO aufwiesen (Männer &gt; 40 g Alkohol/Tag, Frauen &gt; 20 g/Tag; gilt nur für ESENSE 1 + 2).</p> <p>Es wurden für die Nutzenbewertung gemäß Zulassung nur diejenigen Teilpopulationen aus den genannten Studien herangezogen, die bei Studienbeginn (1–2 Wochen nach dem Screening) einen Alkoholkonsum auf mindestens hohem Risikoniveau (Männer: &gt; 60 g Alkohol/Tag, Frauen: &gt; 40 g Alkohol/Tag) zeigten.</p> <p><u>Bewertung:</u></p> <p>Die AkdÄ schließt sich im Ergebnis der Einschätzung des IQWiG an, dass ein Vergleich zweier unterschiedlicher Populationen ein hohes Verzerrungspotential birgt und der vorgelegte indirekte Vergleich für die Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet ist.</p> <p>Das IQWiG nimmt an, dass der Vergleich zugunsten von Nalmefen verzerrt würde. Aus Sicht der AkdÄ ist es allerdings nicht möglich, allein aufgrund des unterschiedlichen Trink- bzw. Abstinenzverhaltens zu Beginn der Studie, die Richtung der Verzerrung vorherzusagen.</p> <p>Das IQWiG schloss auch die siebte der vorgelegten Naltrexon-Studien aus. In dieser Studie (8) wurde ein für den indirekten Vergleich grundsätzlich geeignetes Patientenkollektiv untersucht, allerdings wurde nur in den ersten zwölf Wochen Naltrexon in Fixdosis von 50 mg/Tag eingesetzt. In der Hauptphase wurde auf eine Einnahme bei Bedarf umgestellt. Für den Zeitraum der ersten zwölf Wochen liegen keine rele-</p> | <p>1997) gewählten Einschlusskriterien sind die Patientenpopulationen nicht mit der ausgewählten Teilpopulation der Nalmefen-Studien vergleichbar. In den Einschlusskriterien dieser Naltrexon-Studien ist bestimmt, dass die Patienten vor Studienbeginn (je nach Studie) mindestens drei bis mindestens 14 Tage abstinent sein mussten. So bestand z.B. für die Studie Balldin 2003 die Anforderung von mind. 14 und max. 28 zusammenhängenden Abstinenztagen vor Randomisierung, bei Morris 2001: von mind. 3 und max. 30 Abstinenztagen vor Studienbeginn und bei Volpicelli 1997 wurde eine kürzlich abgeschlossene medizinische Entgiftung gefordert, wobei jedoch die Anzahl abstinenten Tage nicht über 21 liegen sollte. Die in die Naltrexon-Studien eingeschlossenen Patienten waren demnach Patienten mit weniger hohem Risikokonsum, die ihren Alkoholkonsum nach dem ersten Screening (entsprechend den Einschlusskriterien) einschränken konnten. In den Studien wurden damit gerade keine Patienten eingeschlossen, deren Alkoholkonsum sich auf einem weiterhin hohen Risikoniveau befindet. Allein die Tatsache, dass die Patienten vor Studienbeginn einige Tage bis Wochen abstinent sein mussten und dieser Anforderung gerecht werden konnten, macht deutlich, dass die Patientenpopulation nicht vergleichbar ist mit der Teilpopulation der Nalmefen-Studie, deren Alkoholkonsum sich auf einem hohen Risikoniveau befand.</p> |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile                         | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|---|---|---|
| IQWiG<br>Dosier-<br>bewertung,<br>S. 19 | <p>vanten Auswertungen vor. Das IQWiG kritisiert, dass in der Hauptphase die Anwendung von Naltrexon nicht zulassungsgemäß erfolgte und der Effekt von Naltrexon aufgrund dieser Unterdosierung möglicherweise unterschätzt würde.</p> <p><u>Bewertung:</u></p> <p>Die AkdÄ schließt sich grundsätzlich der Einschätzung des IQWiG an, dass die Studie von Heinälä (8) für den indirekten Vergleich nicht geeignet ist.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ wäre eine Auswertung, die sowohl eine fixe wie eine bedarfsweise Einnahme der Studienmedikation umfasst, wie sie für den Zeitraum nach 32 Wochen vorliegt, nicht für einen Vergleich geeignet.</p> <p>Das IQWiG kritisiert die Einschlusskriterien des pU bei der Selektion der nicht medikamentösen Begleittherapie was aus Sicht des IQWiG jedoch ohne Konsequenzen bleibe, da nicht eingeschlossene Studien aufgrund „falscher“ Populationen nicht für einen Vergleich geeignet waren.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ liegt der Kategorienbildung durch den pU keine etablierte Einteilung psychosozialer Begleittherapien zugrunde. Sie scheint eigens zum Zweck des Dossiers entwickelt worden zu sein. Es bleibt daher offen, ob alle wesentlichen Naltrexon-Studien in den indirekten Vergleich eingegangen sind. Zudem wird ein Effekt der Katego-</p> | <p>Die Naltrexon-Studien waren entsprechend vorwiegend auf die Therapieziele „Reduktion des Rückfallrisikos“ und „unterstützende Behandlung in der Abstinenz“ ausgerichtet. Die Therapieziele der „Minderung des Verlangens nach Alkohol“ bzw. der „Reduktion eines akut hohen Alkoholkonsums“ (siehe Anwendungsgebiet von Naltrexon) sind von der o.g. Rückfallprophylaxe deutlich zu unterscheidende Therapieziele. Folglich waren die Studien auf verschiedene Therapiestrategien und –ziele ausgerichtet.</p> <p>Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs können daher nicht im Sinne der Fragestellung des zu bewertenden Arzneimittels „Reduktion des Alkoholkonsums bei erwachsenen Patienten mit Alkoholabhängigkeit“ valide interpretiert werden.</p> <p>Insgesamt liegen keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Nalmefen vor.</p> <p>Aufgrund der Heterogenität der Patientenpopulationen hinsichtlich der Einschlusskriterien in den Studien sowie der Therapie-</p> |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile                          | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|--|--|---|
| IQWiG<br>Dossier-<br>bewertung,<br>S. 15 | <p>risierung deutlich: So sind vom pU aus den Studien Heinälä 2001, Balldin 2003 und Anton 2005 (8–10) jeweils die Psychotherapie-Arme mit den schwächeren Ergebnissen von Naltrexon gegenüber Placebo ausgewählt worden.</p> <p>Ein weiterer kritischer Aspekt des indirekten Vergleichs betrifft die Krankheitsschwere der Studienpatienten: Die Nalmefen-Daten repräsentieren bereits eine nachträgliche Auswahl von Patienten, bei denen aus Post-hoc-Subgruppenanalysen bekannt ist, dass sie besonders positiv auf Nalmefen ansprechen – Patienten mit hohem und sehr hohem Risikokonsum, die ihren Konsum nicht bereits nach dem Screening reduziert hatten. Demgegenüber sind in den Naltrexon-Studien auch Patienten enthalten, von denen es plausibel erscheint, dass sie weniger gut respondieren, nämlich die leichter Erkrankten.</p> <p><u>Bewertung:</u></p> <p>Die AkdÄ schließt sich der Kritik des IQWiG an der Bildung der Kategorien für die nichtmedikamentöse Begleittherapie und der daraus folgenden Begrenzung der Auswahl von Naltrexon-Studien aus der „Kategorie 2“ durch den pU an, die eine Nichtberücksichtigung von Studien oder Studienarmen zur Folge hatte, in denen etwa kognitiv-behaviorale Techniken zur Unterstützung eingesetzt wurden.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist die unterschiedliche Krankheitsschwere der Studienpatienten ein weiterer Aspekt, der die Vergleichbarkeit der Ergebnisse im indirekten Vergleich einschränkt.</p> | <p>ziele sind die in sechs von sieben Naltrexon-Studien untersuchten Patienten nicht mit denjenigen Patienten der Nalmefen-Studien, bei denen sich der Alkoholkonsum auf einem hohen Niveau befindet und die ihren Konsum nicht bereits nach dem ersten Screening reduziert hatten, vergleichbar. In der verbleibenden Naltrexon-Studie (Heinälä 2001) wurde Naltrexon nicht fachinformationskonform eingesetzt. Aussagen zum Zusatznutzen von Nalmefen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Naltrexon) sind deshalb aus dem vorgelegten indirekten Vergleich nicht ableitbar. Der Zusatznutzen ist daher nicht belegt.</p> |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile                      | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|--------------------------------------|--|--|
| Dossier<br>Modul<br>4A, S.<br>569 ff | <p>Im aktuellen Verfahren wurden keine Studien identifiziert, die die Wirksamkeit einer zulassungskonformen Anwendung von Naltrexon auf die Trinkmenge und -häufigkeit, für die Population der Patienten mit aktuell hohem Alkoholkonsum, belegen könnten. Für diese Patientengruppe steht mit Nalmefen erstmals ein in Zulassungsstudien hinsichtlich seiner Wirksamkeit und Sicherheit geprüfetes Arzneimittel zur Verfügung.</p> <p>Daher werden im Folgenden Design und Ergebnisse, der für die Nutzenbewertung relevanten Zulassungsstudien kommentiert, auch wenn sie nur einen Vergleich zu Placebo und nicht zur ZVT (Naltrexon) ermöglichen.</p> <p><b><u>Studienpopulation</u></b></p> <p>Das Dossier 4A des Hersteller informiert über einen Teil der <u>Ausschlusskriterien</u>, weitere Ausschlusskriterien konnten den Supplements der Originalpublikationen zu ESENSE 1 + 2 entnommen werden (6;7;11;12):</p> <p>ESENSE 1 + 2, SENSE: U. a. DSM-IV Achse I Erkrankungen (außer Alkohol- und Nikotinabhängigkeit), antisoziale Persönlichkeitsstörung, Suizidgefahr, Behandlung mit Antipsychotika oder Antidepressiva während der letzten zwei Monate vor dem Screening, Behandlung mit Disulfiram, Acamprosat, Topiramate, Naltrexon, Carbimide oder sonstigen Opioidantagonisten während der letzten drei Monate vor dem Screening, AST und/oder ALT &gt; 3 x höher als normal.</p> | <p>Da die Zulassungsstudien keinen direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassen, lassen sich keine Aussagen zum Zusatznutzen von Nalmefen im Rahmen der Nutzenbewertung nach §35 a SGB V aus diesen Studien ableiten.</p> |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ESENSE 1 + 2: Klinisch signifikante, instabile Erkrankung wie z. B. Leber- oder Niereninsuffizienz, eine kardiovaskuläre, pulmonale, gastrointestinale, endokrine, neurologische, infektiöse, neoplastische oder metabolische Störung („disturbance“), Einnahme von u. a. Insulin, Steroiden zur systemischen Anwendung, Antikoagulanzen, psychotropen Arzneimitteln, Arzneimitteln zur Behandlung einer Angina pectoris („antianginal agents“) oder Krebserkrankung („antineoplastics“).</li> </ul> <p>Die eingeschlossenen Patienten hatten folgende <u>Vorbehandlungen</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Laut der Originalpublikation hatten 60 % der Studienpopulation in ESENSE 2 (7) und 70 % in ESENSE 1 (6) bzw. 68 % der Patienten der Subgruppen gemäß Zulassung aus ESENSE 1 + 2 (13) bisher keine Behandlung ihrer Alkoholabhängigkeit erhalten.</li> </ul> <p>Es kann daher vermutet werden, dass für einen relevanten Teil der Patienten in den Zulassungsstudien eine abstinenzorientierte Therapie (besser) geeignet gewesen wäre.</p> <p><u>Bewertung:</u></p> <p>Der Ausschluss psychiatrischer Erkrankungen schränkt aus Sicht der AkdÄ die Übertragbarkeit der Ergebnisse in die klinische Praxis ein.</p> <p>Zudem wurden Patienten ausgeschlossen, die schwere internistische Erkrankungen hatten bzw. mit entsprechenden Arzneimitteln behandelt wurden. Da ein relevanter Anteil der Patienten mit einer Alkohol-</p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|---|--|
|                 | <p>abhängigkeit von diesen Erkrankungen betroffen ist, ist die Sicherheit des Arzneimittels in dieser Teilpopulation nicht untersucht.</p> <p>Der hohe Anteil von Studienpatienten ohne Vorbehandlung erscheint aus Sicht der AkdÄ problematisch und nicht gut geeignet eine Aussage über diejenige Patientengruppe zu treffen, für die aus klinischer Sicht der größte Bedarf besteht: Patienten, denen es trotz mehrfacher adäquater Behandlungsversuche nicht gelungen ist abstinent zu werden. Es bleibt unklar, ob nicht ein relevanter Teil der Patienten in den Zulassungsstudien für eine abstinentorientierte Therapie (besser) geeignet gewesen wäre.</p> |  |
|                 | <p><b><u>Effektgrößen und statistische Auswertung</u></b></p> <p>Der Hersteller führt in seinem Dossier Effekte für den Vergleich von Nalmefen gegenüber Placebo auf der Basis der in den Studien beobachteten Fälle an („observed cases“, OC). Diese Effekte sind (siehe Tabelle 1 und 2) zum Teil deutlich stärker als die mittels ITT Analysen ermittelten Effekte (siehe Supplement van den Brink, Figure 3, 5) (13;14).</p> <p>Tabelle 1: Trinkhäufigkeit nach 24 Wochen, HDD/Monat (Full Analysis</p>   | <p>Da die Zulassungsstudien keinen direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassen, lassen sich keine Aussagen zum Zusatznutzen von Nalmefen im Rahmen der Nutzenbewertung nach §35 a SGB V aus diesen Studien ableiten.</p> |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile                   | <p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)     |   |   |   |            |  |  |                                     |            |  |  |                                     |            |  |  |                                    |  |
|-----------------------------------|---|---|---|---|---|------------|--|--|-------------------------------------|------------|--|--|-------------------------------------|------------|--|--|------------------------------------|--|
| Dossier<br>Modul<br>4A, S.<br>116 | <p>Set [FAS], Mixed Model Repeated Measures [MMRM]</p> <table border="1" data-bbox="277 587 1191 1098"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Baseline, MW ± SD</th> <th>Adjustierte Änderung in Woche 24 zu Baseline<br/>MW ± SE</th> <th>Reduktion Anzahl, Differenz NMF vs. PBO (95 % CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>12014<br/>A</td> <td>NMF: 22,95 (± 5,9)<br/>PBO: 23,14 (± 5,4)</td> <td>NMF: -11,64 ± 1,0<br/>PBO: -7,96 ± 0,95</td> <td>-3,68 (-5,68; -1,51),<br/>p = 0,0010</td> </tr> <tr> <td>12023<br/>A</td> <td>NMF: 22,71 (± 6,0)<br/>PBO: 21,63 (± 6,4)</td> <td>NMF: -12,88 ± 0,93<br/>PBO: -10,22 ± 0,94</td> <td>-2,66 (-4,98; -0,33),<br/>p = 0,0253</td> </tr> <tr> <td>12013<br/>A</td> <td>NMF: 19,14 (± 6,3)<br/>PBO: 18,56 (± 6,4)</td> <td>NMF: -9,88 ± 0,89<br/>PBO: -7,24 ± 1,37</td> <td>-2,64 (-5,52; 0,23),<br/>p = 0,0714</td> </tr> </tbody> </table> <p>MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; CI: Konfidenzintervall;<br/>NMF: Nalmefen; PBO: Placebo</p> | Studie  | Baseline, MW ± SD                                 | Adjustierte Änderung in Woche 24 zu Baseline<br>MW ± SE | Reduktion Anzahl, Differenz NMF vs. PBO (95 % CI) | 12014<br>A | NMF: 22,95 (± 5,9)<br>PBO: 23,14 (± 5,4) | NMF: -11,64 ± 1,0<br>PBO: -7,96 ± 0,95 | -3,68 (-5,68; -1,51),<br>p = 0,0010 | 12023<br>A | NMF: 22,71 (± 6,0)<br>PBO: 21,63 (± 6,4) | NMF: -12,88 ± 0,93<br>PBO: -10,22 ± 0,94 | -2,66 (-4,98; -0,33),<br>p = 0,0253 | 12013<br>A | NMF: 19,14 (± 6,3)<br>PBO: 18,56 (± 6,4) | NMF: -9,88 ± 0,89<br>PBO: -7,24 ± 1,37 | -2,64 (-5,52; 0,23),<br>p = 0,0714 |  |
| Studie                            | Baseline, MW ± SD   | Adjustierte Änderung in Woche 24 zu Baseline<br>MW ± SE | Reduktion Anzahl, Differenz NMF vs. PBO (95 % CI) |   |   |            |  |  |                                     |            |  |  |                                     |            |  |  |                                    |  |
| 12014<br>A                        | NMF: 22,95 (± 5,9)<br>PBO: 23,14 (± 5,4)  | NMF: -11,64 ± 1,0<br>PBO: -7,96 ± 0,95                  | -3,68 (-5,68; -1,51),<br>p = 0,0010               |   |   |            |  |  |                                     |            |  |  |                                     |            |  |  |                                    |  |
| 12023<br>A                        | NMF: 22,71 (± 6,0)<br>PBO: 21,63 (± 6,4)  | NMF: -12,88 ± 0,93<br>PBO: -10,22 ± 0,94                | -2,66 (-4,98; -0,33),<br>p = 0,0253               |   |   |            |  |  |                                     |            |  |  |                                     |            |  |  |                                    |  |
| 12013<br>A                        | NMF: 19,14 (± 6,3)<br>PBO: 18,56 (± 6,4)  | NMF: -9,88 ± 0,89<br>PBO: -7,24 ± 1,37                  | -2,64 (-5,52; 0,23),<br>p = 0,0714                |   |   |            |  |  |                                     |            |  |  |                                     |            |  |  |                                    |  |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile  | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)     |  |   |  |            |   |   |                                       |            |  |  |                                       |            |  |  |                                       |  |
|--|---|---|--|---|--|------------|---|---|---------------------------------------|------------|--|--|---------------------------------------|------------|--|--|---------------------------------------|--|
| <p>Dos-<br/>sier<br/>Modul<br/>4A, S.<br/>123</p> <p>Dos-<br/>sier<br/>Modul<br/>4A, S.<br/>569 ff</p> | <p>Tabelle 2: Trinkmenge nach 24 Wochen, TAC in g Alkohol/Tag (FAS, MMRM)</p> <table border="1" data-bbox="277 770 1182 1286"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Baseline, MW ± SD</th> <th>Adjustierte Änderung in Woche 24 zu Baseline<br/>MW ± SE</th> <th>Reduktion in g/Tag, NMF vs. PBO<br/>(95 % CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>12014<br/>A</td> <td>NMF: 102,18 (± 42,9)<br/>PBO: 98,71 (± 40,5)</td> <td>NMF: -58,28 ± 4,12<br/>PBO: -39,9 ± 3,89</td> <td>-18,32 (-26,91; -9,73),<br/>p &lt; 0,0001</td> </tr> <tr> <td>12023<br/>A</td> <td>NMF: 113,03 (± 48,0)<br/>PBO: 108,00 (± 47,4)</td> <td>NMF: -70,45 ± 3,98<br/>PBO: -60,14 ± 4,01</td> <td>-10,31 (-20,16; -0,46),<br/>p = 0,0404</td> </tr> <tr> <td>12013<br/>A</td> <td>NMF: 100,35 (± 45,0)<br/>PBO: 100,64 (± 46,9)</td> <td>NMF: -56,69 ± 4,27<br/>PBO: -41,40 ± 6,60</td> <td>-15,29 (-29,12; -1,46);<br/>p = 0,0306</td> </tr> </tbody> </table> <p>TAC: Total Alcohol Consumption</p> <p>Die <u>Abbruchraten</u> in den Studien waren hoch (vgl. auch EPAR S. 37 (15)); sie lagen in den Zulassungsstudien unter Placebo zwischen</p> | Studie  | Baseline, MW ± SD                            | Adjustierte Änderung in Woche 24 zu Baseline<br>MW ± SE | Reduktion in g/Tag, NMF vs. PBO<br>(95 % CI) | 12014<br>A | NMF: 102,18 (± 42,9)<br>PBO: 98,71 (± 40,5) | NMF: -58,28 ± 4,12<br>PBO: -39,9 ± 3,89 | -18,32 (-26,91; -9,73),<br>p < 0,0001 | 12023<br>A | NMF: 113,03 (± 48,0)<br>PBO: 108,00 (± 47,4) | NMF: -70,45 ± 3,98<br>PBO: -60,14 ± 4,01 | -10,31 (-20,16; -0,46),<br>p = 0,0404 | 12013<br>A | NMF: 100,35 (± 45,0)<br>PBO: 100,64 (± 46,9) | NMF: -56,69 ± 4,27<br>PBO: -41,40 ± 6,60 | -15,29 (-29,12; -1,46);<br>p = 0,0306 |  |
| Studie   | Baseline, MW ± SD   | Adjustierte Änderung in Woche 24 zu Baseline<br>MW ± SE | Reduktion in g/Tag, NMF vs. PBO<br>(95 % CI) |   |  |            |   |   |                                       |            |  |  |                                       |            |  |  |                                       |  |
| 12014<br>A   | NMF: 102,18 (± 42,9)<br>PBO: 98,71 (± 40,5)   | NMF: -58,28 ± 4,12<br>PBO: -39,9 ± 3,89                 | -18,32 (-26,91; -9,73),<br>p < 0,0001        |   |  |            |   |   |                                       |            |  |  |                                       |            |  |  |                                       |  |
| 12023<br>A   | NMF: 113,03 (± 48,0)<br>PBO: 108,00 (± 47,4)  | NMF: -70,45 ± 3,98<br>PBO: -60,14 ± 4,01                | -10,31 (-20,16; -0,46),<br>p = 0,0404        |   |  |            |   |   |                                       |            |  |  |                                       |            |  |  |                                       |  |
| 12013<br>A   | NMF: 100,35 (± 45,0)<br>PBO: 100,64 (± 46,9)  | NMF: -56,69 ± 4,27<br>PBO: -41,40 ± 6,60                | -15,29 (-29,12; -1,46);<br>p = 0,0306        |   |  |            |   |   |                                       |            |  |  |                                       |            |  |  |                                       |  |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | <p>32–38 % und unter Nalmefen zwischen 38–54 %.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ESENSE 1: Randomisiert wurden 298 (PBO) und 306 (NMF) Patienten (all patient randomised set, APRS), beendet haben die Studie 200 (PBO) und 138 (NMF) Patienten (Completer); 32 % (PBO) und 54 % (NMF) brachen die Studie ab.</li> <li>• ESENSE 2: Randomisiert wurden 360 (PBO) und 358 (NMF) Patienten (APRS), beendet haben die Studie 210 (PBO) und 201 (NMF) Patienten (Completer); 38 % (PBO) und 41 % (NMF) brachen ab.</li> <li>• SENSE: Randomisiert wurden 166 (PBO) und 509 (NMF) Patienten (APRS), beendet haben die Studie 112 (PBO) und 310 (NMF) Patienten; 32 % (PBO) und 38 % (NMF) brachen ab.</li> </ul> <p>Die Veränderung der co-primären Endpunkte gegenüber Baseline wurde mittels MMRM unter Verwendung beobachteter Fälle (OC) analysiert.</p> <p>Aufgrund der hohen Anzahl Studienabbrecher zeigten sich Unterschiede in der Effektgröße, je nachdem welche statistische Methode zum Ersatz fehlender Werte zum Einsatz kam. Die Biostatistics Working Party der EMA hatte im Rahmen der Zulassung bereits die zusätzliche Durchführung einer Sensitivitätsanalyse mittels eines „pattern mixture“ Modells empfohlen (vgl. EPAR S. 52 ff. (15)).</p> <p>Die Sensitivitätsanalysen von Van den Brink 2013 (13) zeigen, dass mittels multiple imputation (MI) mit einem placebo pattern mixture model die Effekte aus den gepoolten Subgruppendaten von ESENSE 1 +</p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|--|--|
|                 | <p>2 nach 24 Wochen niedriger ausfielen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trinkhäufigkeit (HDD/Monat) um -1,8 Tage (-3,3 bis -0,3),<br/>p = 0,0229</li> <li>• Alkoholmenge (TAC, g/Monat) um -8,0 g (-14,3 bis -1,6),<br/>p = 0,0137</li> </ul> <p>Die Sensitivitätsanalysen zeigten jedoch keine Widersprüche hinsichtlich der Richtung der Effekte (vgl. Supplement Van den Brink, Figure S3, S5 (13;14)).</p> <p><u>Bewertung:</u></p> <p>Bei Ausgangswerten von 19 bis 23 HDD/Monat bzw. 99 bis 113 g Alkohol/Tag sind die Unterschiede zwischen den Gruppen (NMF vs. PBO) nach 24 Wochen verhältnismäßig klein und die Ergebnisse deuten darauf hin, dass der Großteil des Behandlungseffektes auf den Entschluss der Patienten, den Alkoholkonsum zu reduzieren, die in beiden Behandlungsarmen eingesetzte psychosoziale Behandlung (BRENDA) und auf unspezifische Wirkungen zurückzuführen ist.</p> <p>Bei hohen Abbruchraten zeigten Sensitivitätsanalysen, dass Unsicherheit über die Größe der Effekte besteht.</p> |  |
|                 | <p><b><u>Subgruppen gemäß Zulassung</u></b></p> <p>Die <u>Auswertung der Subgruppen</u> (Definition siehe oben) erfolgte <u>post-hoc</u>. Die Subgruppen wurden gebildet, da 18 % (ESENSE 1) bzw. 33 % (ESENSE 2) der Studienpatienten ihren Alkoholkonsum bereits</p>   | <p>Da die Zulassungsstudien keinen direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassen, lassen sich keine Aussagen zum Zusatznutzen von Nalmefen im Rahmen der Nutzenbewertung nach §35 a SGB V aus diesen Studien ableiten.</p> |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile                                  | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|--|--|---|
| Dossier<br>Modul<br>4A, S.<br>569 ff             | <p>zwischen Screening (in Erwartung einer Behandlung) und der ein bis zwei Wochen später stattfindenden Randomisierung reduziert hatten (vgl. EPAR S. 50 (15)) und sie dementsprechend von einer Nalmefen-Therapie nur noch wenig profitierten.</p> <p>Von den randomisierten Patienten gingen weniger als 50 % in die Analysen der Subgruppen (Zielpopulation) ein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studie 12014A: APRS 306 (NMF), 298 (PBO); FAS der Zielpopulation 171 (NMF), 167 (PBO)</li> <li>• Studie 12023A: APRS 358 (NMF), 360 (PBO), FAS der Zielpopulation 148 (NMF), 155 (PBO)</li> <li>• Studie 12013A: APRS 509 (NMF), 166 (PBO); FAS der Zielpopulation 141 (NMF), 42 (PBO)</li> </ul> <p>In den Subgruppen konnten größere Behandlungseffekte erzielt werden als in der Gesamtpopulation. Aus pharmakologischer Sicht ist dieses Ergebnis nachvollziehbar, da zu erwarten ist, dass Nalmefen vor allem in Gegenwart von Alkohol wirkt (16;17).</p> |   |
| Dossier<br>Modul<br>4A, S.<br>30 f, S.<br>111 ff | <p><b><u>Endpunkte</u></b></p> <p>Folgende Endpunkte wurden in den Studien erhoben und deren Ergebnisse im Dossier 4A des Herstellers berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trinkhäufigkeit bzw. Anzahl schwerer Trinktage (HDD), Trinkmenge (TAC), Alkoholkonsum (kombinierter Endpunkt aus Trinkhäufigkeit und Trinkmenge)</li> <li>• GGT, ALT, CDT, Studienabbruch aufgrund unerwünschter Er-</li> </ul>  | Da die Zulassungsstudien keinen direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassen, lassen sich keine Aussagen zum Zusatznutzen von Nalmefen im Rahmen der Nutzenbewertung nach §35 a SGB V aus diesen Studien ableiten. |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile                                      | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|---|
| Dossier<br>Modul<br>4A, S.<br>99 ff,<br>S. 569<br>ff | <p>eignisse (UE), Gesamtrate UE, Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), spezifische UAWs</p> <p>Folgende Endpunkte wurden (neben anderen) erhoben, aber nicht für den Vergleich mit der ZVT herangezogen. Dementsprechend wurden Sie im Dossier 4A nicht berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Response (TAC, „Response defined as a downward shift to <i>low risk</i> or below“ [RLDRL], “Clinical Global Impression” [CGI])</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EQ-5D utility index, SF-36</li> <li>• CGI-Score</li> </ul> <p>Die primären Studienendpunkte Trinkhäufigkeit und Trinkmenge sind etablierte Surrogatparameter und sinnvoll für die Erfassung der Wirksamkeit auf das Behandlungsziel der „harm reduction“. Laut der „Guideline on the treatment of medicinal products for the treatment of alcohol dependence“ der EMA (18) kann in klinischen Studien die Wirksamkeit des intermediären Behandlungsziels „harm reduction“ durch eine klinisch relevante Abnahme von Trinkmenge (g Alkohol/Tag) und Trinktage (HDD) nachgewiesen werden. Das Ziel der Abstinenz sollte verfolgt werden, sobald ein Patient dafür empfänglich ist (vgl. EMA 2010, S. 10 (18)).</p> <p><u>Bewertung:</u></p> <p>Die Wirksamkeit von Nalmefen auf Trinkmenge und Trinkhäufigkeit ist,</p> |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile  | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|--|--|--|
|  | <p>im Verhältnis zu den unspezifischen Effekten bzw. den Effekten der psychosozialen Unterstützung, die in den Zulassungsstudien bereits im Placeboarm erzielt werden konnten, allenfalls moderat ausgeprägt.</p> <p>Es bestehen Unsicherheiten bezüglich der Robustheit der Studienergebnisse (u. a. aufgrund der Kombination aus hohen Drop-out-Raten und der Tatsache, dass sie Post-hoc-Analysen entstammen) und Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die im Alltag relevanten Patientengruppen (u. a. hinsichtlich Ausschlusskriterien und Vorbehandlungen). Die Effekte auf die primären Endpunkte wären zudem zeitlich auf eine Einnahmedauer von wenigen Monaten begrenzt.</p>   |  |
| <p>Dossier<br/>Modul<br/>1A, S.<br/>15;<br/>Modul<br/>4A, S.<br/>470</p> | <p><b><u>Patientenrelevanter Nutzen</u></b></p> <p>Laut AM-RL soll eine zeitliche begrenzte Therapie mit einem Arzneimittel zur Konsumreduktion das Ziel verfolgen, Patienten auf eine Abstinenztherapie hinzuführen. Die Konsumreduktion stellt in diesem Sinne ein Zwischenziel auf dem Weg zur Abstinenz dar (5).</p> <p>Das Argument für das Therapieziel Konsumreduktion ist die damit zu erreichende Verringerung der alkoholbedingten Gesundheitsschäden. Im Herstellerdossier wird angeführt, dass eine positive Korrelation zwischen der Trinkmenge und dem Risiko für Folgeerkrankungen bestünde; genannt werden u. a. Krebserkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Leberzirrhose und Verletzungen. Es wird angeführt, dass sich mittels Reduktion der regelmäßigen und episodischen schweren Trinkereignisse die Mortalitätsrate senken ließe.</p> | <p>Die Überprüfung des Stellenwertes des Therapieansatzes der Alkoholreduktion in der Behandlung der Alkoholabhängigkeit war Gegenstand einer Änderung der Regelung in Anlage III Nummer 2 der AM-RL (Beschluss vom 20. Februar 2014).</p> <p>Der G-BA hatte sich diesbezüglich einen Überblick über den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse verschafft und festgestellt, dass neben der Abstinenztherapie auch eine Behandlung zur Reduktion des Alkoholkonsums im Sinne eines schrittweisen Therapieansatzes zur Erreichung einer Abstinenz in der Behandlung der Alkoholabhängigkeit in Betracht zu ziehen ist.</p> <p>Nach Auswertung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen ist der G-BA zu dem Ergebnis gelangt, dass in den einschlägigen Fachkreisen der medizinischen Wissenschaft und Praxis kein Konsens darüber besteht, dass die Trinkmengenre-</p> |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|---|--|
|                 | <p>Die AkdÄ stellt nicht in Abrede, dass epidemiologische Studien den Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und Mortalität für die jeweils betrachteten Bevölkerungsgruppen zeigen und dass hoher Alkoholkonsum zu Folgeschäden führt. Allerdings beziehen sich Untersuchungen, die den Einfluss der Konsumreduktion auf das Risiko für die Entwicklung von Folgeschäden bzw. die Mortalität untersuchen (vgl. z. B. Rehm 2013 (19)) auf deutlich längere Zeiträume, als die für Nalmefen gemäß AM-RL in Frage kommenden Verordnungszeiträume von drei bis sechs Monaten.</p> <p><u>Bewertung:</u></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist mit dem Dossier nicht belegt, dass eine auf drei bis sechs Monate begrenzte Reduktion von Trinkhäufigkeit und Trinkmenge die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass alkoholabhängige Patienten das Ziel der Alkoholabstinenz erreichen.</p> <p>Mit dem Dossier scheint nicht belegt, ob bzw. in welchem Ausmaß eine moderate Reduktion des Alkoholkonsums über einen Zeitraum von drei bis sechs Monaten mit verringerter Morbidität und Mortalität assoziiert ist.</p> | <p>duktion als gleichrangiges Therapieziel neben einer Abstinenztherapie zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit angesehen werden kann. Ausgehend hiervon sieht der G-BA die Abstinenz weiterhin als vorrangiges Therapieziel bei der Behandlung der Alkoholabhängigkeit an. Bei einer Abhängigkeit oder Suchterkrankung, die mit entsprechenden körperlichen, psychischen und sozialen Beeinträchtigungen sowie einem Kontrollverlust einhergeht, ist nach Auffassung des G-BA grundsätzlich das Therapiekonzept der Abstinenz einer Reduktion vorzuziehen. Es ist grundsätzlich davon auszugehen, dass bei einer Alkoholabhängigkeit mit der Abstinenz auch eine größtmögliche Vermeidung von alkoholbedingter Morbidität und Mortalität erreicht werden kann.</p> <p>Allerdings wurde auch auf Fälle hingewiesen, die auf eine Abstinenztherapie hinführen, für die aber entsprechende Therapiemöglichkeiten nicht ausreichend oder nicht zeitnah zur Verfügung stehen und in denen übergangsweise die Reduktion des Alkoholkonsums in Betracht kommen kann. Der G-BA geht davon aus, dass entsprechende Therapiemöglichkeiten den Patienten innerhalb von drei Monaten zur Verfügung stehen, weshalb auch eine zwischenzeitliche Verordnung entsprechender Präparate zur Unterstützung der Reduktion des Alkoholkonsums in der Regel längstens für drei Monate erforderlich wird. Vor diesem Hintergrund wird in Anlage III Nummer 2 eine Verordnungsfähig-</p> |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|---|---|
|                 |   | keit von Mitteln zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit, die der Trinkmengenreduktion dienen, wie folgt geregelt:<br><br>Mittel zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit,<br><br>[...]<br><br>b) ausgenommen zur Unterstützung der Reduktion des Alkoholkonsums bei alkoholkranken Patienten, die auf eine Abstinenztherapie hingeführt werden, für die aber entsprechende Therapiemöglichkeiten nicht zeitnah zur Verfügung stehen. Die Verordnung kann bis zu drei Monate erfolgen; in begründeten Ausnahmefällen kann die Verordnung um längstens weitere drei Monate verlängert werden. Die Einleitung darf nur durch in der Therapie der Alkoholabhängigkeit erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen. |
|                 | <p><b><u>Zusammenfassende Bewertung</u></b></p> <p>Die AkdÄ teilt die Einschätzung des IQWiG, dass sich die sieben vom pU in seinem Dossier angeführten Naltrexon-Studien nicht für einen indirekten Vergleich mit Nalmefen eignen. Der <b>Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</b></p> <p>Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass für die Nutzenbewertung allein die Zulassungsstudien ESENSE 1 + 2, sowie SENSE in Frage kommen.</p> | Aufgrund der Heterogenität der Patientenpopulationen hinsichtlich der Einschlusskriterien in den Studien sowie der Therapieziele sind die in sechs von sieben Naltrexon-Studien untersuchten Patienten nicht mit denjenigen Patienten der Nalmefen-Studien, bei denen sich der Alkoholkonsum auf einem hohen Niveau befindet und die ihren Konsum nicht bereits nach dem ersten Screening reduziert hatten, vergleichbar. In der verbleibenden Naltrexon-Studie (Heinälä 2001) wurde Naltrexon nicht fachinformationskonform eingesetzt. Aussagen zum Zusatz-   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i><br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>Die Wirksamkeit von Nalmefen auf Trinkmenge und Trinkhäufigkeit ist, im Verhältnis zu den unspezifischen Effekten bzw. den Effekten der psychosozialen Unterstützung, die in den Zulassungsstudien bereits im Placeboarm erzielt werden konnten, relativ moderat ausgeprägt. Die Effekte auf die primären Endpunkte wären zudem zeitlich auf eine Einnahmedauer von wenigen Monaten begrenzt.</p> <p>Es bestehen zudem Unsicherheiten bezüglich der Robustheit der Studienergebnisse bzw. der Größe der Effekte (u. a. aufgrund hoher Drop-out-Raten und unterschiedlicher Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen) und der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Alltag (z. B. aufgrund breiter Ausschlusskriterien).</p> <p>Zudem spiegeln die Studienpatienten, die zu einem großen Teil bisher noch keine Behandlung ihrer Alkoholabhängigkeit erhalten hatten, nicht diejenige Patientenpopulation wider, für die aus Sicht der AkdÄ am ehesten ein Bedarf besteht. Nalmefen käme aus Sicht der AkdÄ am ehesten für diejenigen Patienten in Betracht, denen es trotz mehrfacher Anstrengung nicht gelungen ist, abstinent zu werden und die nicht zu einer abstinentorientierten Therapie motiviert werden können. Der abstinentorientierten Therapie sollte aus Sicht der AkdÄ – wenn immer möglich – Vorrang eingeräumt werden.</p> | <p>nutzen von Nalmefen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Naltrexon) sind deshalb aus dem vorgelegten indirekten Vergleich nicht ableitbar.</p> |
|                 | <p><b><u>Fazit</u></b></p> <p>Die AkdÄ schließt sich der Bewertung des IQWiG an, dass ein Zusatznutzen von Nalmefen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichs-</p>  |   |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.<br/>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
|                 | therapie nicht belegt ist.   |   |

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Nalmefen - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-616/2014-12-01\\_Nalmefen\\_Nutzenbewertung\\_IQWiG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-616/2014-12-01_Nalmefen_Nutzenbewertung_IQWiG.pdf). Köln, Auftrag: A14-30, Version 1.0, IQWiG-Bericht-Nr. 257, Stand: 26. November. 2014.
2. H. Lundbeck A/S: Fachinformation "Selincro<sup>®</sup> 18 mg Filmtabletten". Stand: Dezember 2013.
3. Merck Serono Europe Limited: Fachinformation "Campral<sup>®</sup>, magensaftresistente Tablette". Stand: Juni 2013.
4. Orpha-Devel Handels und Vertriebs GmbH: Fachinformation "Adepend<sup>®</sup> 50 mg Filmtabletten". Stand: Mai 2013.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Anlage III - Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Ordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten. Berlin, 13. Mai 2014.
6. Mann K, Bladstrom A, Torup L, Gual A, van den Brink W: Extending the treatment options in alcohol dependence: a randomized controlled study of as-needed nalmefene. *Biol Psychiatry* 2013; 73: 706-713.
7. Gual A, He Y, Torup L, van den Brink W, Mann K: A randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 23: 1432-1442.
8. Heinala P, Alho H, Kiianmaa K, Lonnqvist J, Kuoppasalmi K, Sinclair JD: Targeted use of naltrexone without prior detoxification in the treatment of alcohol dependence: a factorial double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 287-292.
9. Anton RF, Moak DH, Latham P, Waid LR, Myrick H, Voronin K et al.: Naltrexone combined with either cognitive behavioral or motivational enhancement therapy for alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 349-357.
10. Balldin J, Berglund M, Borg S, Mansson M, Bendtsen P, Franck J et al.: A 6-month controlled naltrexone study: combined effect with cognitive behavioral therapy in outpatient treatment of alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27: 1142-1149.
11. Gual A, He Y, Torup L, van den Brink W, Mann K: A randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence (inclusive supplementary material). *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 23: 1432-1442.
12. Mann K, Bladstrom A, Torup L, Gual A, van den Brink W: Extending the treatment options in alcohol dependence: a randomized controlled study of as-needed nalmefene (inclusive supplemental information). *Biol Psychiatry* 2013; 73: 706-713.
13. van den Brink W, Aubin HJ, Bladstrom A, Torup L, Gual A, Mann K: Efficacy of as-needed nalmefene in alcohol-dependent patients with at least a high drinking risk level: results from a subgroup analysis of two randomized controlled 6-month studies. *Alcohol* 2013; 48: 570-578.

14. van den Brink W, Aubin HJ, Bladstrom A, Torup L, Gual A, Mann K: Efficacy of as-needed nalmefene in alcohol-dependent patients with at least a high drinking risk level: results from a subgroup analysis of two randomized controlled 6-month studies (inclusive Supporting information). *Alcohol Alcohol* 2013; 48: 570-578.
15. European Medicines Agency (EMA): Selincro® - Nalmefen: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002583/WC500140326.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002583/WC500140326.pdf). Procedure No. EMEA/H/C/002583/0000 , Doc.Ref.: EMA/78844/2013. London, 13. Dezember 2012.
16. Sinclair JD: Evidence about the use of naltrexone and for different ways of using it in the treatment of alcoholism. *Alcohol Alcohol* 2001; 36: 2-10.
17. Boening JA, Lesch OM, Spanagel R, Wolffgramm J, Narita M, Sinclair D et al.: Pharmacological relapse prevention in alcohol dependence: from animal models to clinical trials. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25: 127S-131S.
18. European Medicines Agency (EMA): Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence. EMA/CHMP/EWP/20097/2008 (previously EMEA/CHMP/EWP/20097/2008). London, 18. Februar 2010.
19. Rehm J, Roerecke M: Reduction of drinking in problem drinkers and all-cause mortality. *Alcohol Alcohol* 2013; 48: 509-513.

### 5.3 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller

|                   |   |
|-------------------|---|
| Datum             | 22.12.2014  |
| Stellungnahme zu  | Nalmefen, Selincro®   |
| Stellungnahme von | vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.<br>Hausvogteiplatz 13<br>10117 Berlin<br>Tina Orben, Dr. Andrej Rasch |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) veröffentlichte am 01.12.2014 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Nalmefen (Selincro<sup>®</sup>) von Lundbeck GmbH (<a href="https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/135/">https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/135/</a>).</p> <p>Nalmefen wird zur Reduktion des Alkoholkonsums bei erwachsenen Patienten mit Alkoholabhängigkeit angewendet, deren Alkoholkonsum sich auf einem hohen Risikoniveau befindet (DRL: drinking risk level), bei denen keine körperlichen Entzugserscheinungen vorliegen und für die keine sofortige Entgiftung erforderlich ist.</p> <p>Nalmefen sollte nur in Verbindung mit kontinuierlicher psychosozialer Unterstützung, die auf Therapieadhärenz und eine Reduktion des Alkoholkonsums zielt, verschrieben werden.</p> <p>Die Behandlung mit Nalmefen sollte nur bei Patienten eingeleitet werden, deren Alkoholkonsum sich 2 Wochen nach einer initialen Untersuchung weiterhin auf einem hohen Risikoniveau befindet.</p> <p>Der G-BA hat für dieses Anwendungsgebiet folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:</p> <p>Naltrexon zur Unterstützung der Reduktion des Alkoholismus nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung in Anlage III Nummer 2 der Arzneimittel-Richtlinie mit psychosozialer Unterstützung entsprechend der Zulassung.</p> |   |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Gemäß Arzneimittel-Richtlinie sind Mittel zur Reduktion des Alkoholkonsums bei Patienten erstattungsfähig, die auf eine Abstinenztherapie hingeführt werden, für die aber entsprechende Therapiemöglichkeiten nicht zeitnah zur Verfügung stehen. Die Verordnung kann bis zu 3 Monate erfolgen; in begründeten Ausnahmefällen um längstens weitere 3 Monate.</p> <p>Es liegen keine direkt vergleichenden Studien von Nalmefen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Naltrexon vor. Daher reicht der Unternehmer einen adjustierten indirekten Vergleich zur Ableitung des Zusatznutzens ein. Darauf leitet er einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Dem widerspricht das IQWiG und sieht einen Zusatznutzen als nicht belegt, da der indirekte Vergleich nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran gezogen werden kann.</p> |   |
| <p><b>Hintergrund</b></p> <p>Im Rahmen seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG einen medizinisch-fachlichen Berater (Gerhard Gründer, Uniklinik RWTH Aachen, Aachen) sowie eine Patientenvertreterin (Wiebke Schneider, Guttempler in Deutschland) eingebunden. Die Fragen an und die Antworten externer Personen dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung durchaus beeinflussen, weil sie zwangsläufig ein subjektives Moment beinhalten. Aus diesem Grund und um das Transparenzgebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat, ein-</p>  |   |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>zuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer (pU) dazu Stellung nehmen kann. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund zu fordern.</p>   |   |
| <p><b>2.1 Kurzfassung und 2.2 Fragestellung in Kombination mit 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen und 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</b></p> <p>Das IQWiG beschreibt seine Auffassung zur Studienselektion im Rahmen des indirekten Vergleichs wie folgt:</p> <p><i>„Um die Vergleichbarkeit der relevanten Studien hinsichtlich der nichtmedikamentösen Interventionen zu gewährleisten, teilt der pU die nichtmedikamentösen Begleittherapien in 3 Kategorien ein, ohne seine Einteilung inhaltlich weiter zu begründen:</i></p> <p><i>Kategorie 1: Nicht explizit spezifizierte unterstützende Behandlung, unterstützende individuelle Behandlung, herkömmliche Verhaltenstherapie</i></p> <p><i>Kategorie 2: Unterstützende Therapie in Anlehnung an vordefinierte Strategien, Motivationsstrategien</i></p> <p><i>Kategorie 3: Kognitive Verhaltenstherapie, kognitive Bewälti-</i></p> |   |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p><i>gungsfähigkeiten</i></p> <p><i>Die in den Studien angewendeten psychosozialen Begleittherapien wurden nach dieser Kategorisierung vom pU eingeteilt. Des Weiteren gibt er an, dass in den von ihm eingeschlossenen Nalmefen-Studien eine psychosoziale Intervention angewandt wurde, die auf Adhärenz und Reduktion des Alkoholkonsums zielte (BRENDA19]. 5) [</i></p> <p><i>Nach Angaben des pU entspricht BRENDA der Kategorie 2 in der oben aufgeführten Einteilung. Um eine möglichst große Vergleichbarkeit der Interventionsarme zu gewährleisten, gibt der pU an, nur Studiendaten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Naltrexon zu berücksichtigen, welche ebenfalls eine begleitende nichtmedikamentöse Intervention der Kategorie 2 beinhalten.</i></p> <p><i>Dem Vorgehen wird nicht gefolgt. Zwar ist nachvollziehbar, dass in einen indirekten Vergleich möglichst Studien eingeschlossen werden, die sich hinsichtlich bestimmter Charakteristika ähneln. Aus der Zulassung von Nalmefen oder Naltrexon ergibt sich aber keine Begrenzung auf Interventionen gemäß Kategorie 2 des pU. Gemäß Zulassung soll die Anwendung von Nalmefen in Verbindung mit kontinuierlicher psychosozialer Unterstützung, die auf Therapieadhärenz und eine Reduktion des Alkoholkonsums zielt, verschrieben werden [8]. Die Anwendung von Naltrexon soll als Teil eines umfassenden Therapieprogramms erfolgen [17]. Somit wären zunächst relevante Studien unabhängig von der Kategorie der psychosozialen Begleittherapie in die Bewertung einzuschließen und anschließend zu diskutieren, inwiefern die Studien für</i></p> |   |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|---|---|
| <p><i>einen indirekten Vergleich geeignet sind, auch unter Berücksichtigung der in den Studien angewendeten psychosozialen Begleittherapie. Dies kann dann zur Folge haben, dass einzelne Studien zwar grundsätzlich für die Fragestellung relevant sind, aber aufgrund der Verletzung der Ähnlichkeitsannahme nicht im indirekten Vergleich berücksichtigt werden. Eine Vorabauswahl der Studien aufgrund bestimmter Begleittherapien ist hingegen nicht adäquat. Der pU stellt aber auch nicht dar, aufgrund welcher Kriterien die Einordnung der verschiedenen Interventionen in die jeweilige Kategorie erfolgt und warum die Interventionen der verschiedenen Kategorien nicht miteinander verglichen werden können. Abweichend von der Festlegung des pU werden in der vorliegenden Bewertung alle Studien berücksichtigt, in denen die nichtmedikamentöse Begleittherapie der Zulassung entspricht.</i></p> <p><i>Dabei ist der pU im weiteren Umgang mit den Begleittherapien unterschiedlicher Kategorien nicht konsistent. Bei O'Malley 2003 schließt der pU Studienarme mit begleitender kognitiver Verhaltenstherapie (Kategorie 3) aus und stellt diese Arme auch nicht in seiner Tabelle der Studiencharakteristika dar (Tabelle 4-57 in Modul 4, Abschnitt 4.3.2.1.2.1 des Dossiers). Dagegen werden die Studienarme mit kognitiver Verhaltenstherapie (Kategorie 3) der Studien Anton 2005, Balldin 2003 und Heinälä 2001 in der Tabelle der Studiencharakteristika dargestellt. Welche Studienarme jeweils in den Auswertungen des pU relevant sind, lässt sich ohne weitere Prüfung hieraus nicht erkennen.“</i></p> <p>Nach Auffassung des IQWiG liegen keine relevanten Daten aus dem indirekten Vergleich für die Nutzenbewertung von Nalmefen</p> | <p>Mit der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt durch den G-BA keine Bestätigung, dass ein indirekter Vergleich für das</p> |

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|--|--|
| <p>vor.</p> <p>Gemäß §5 Abs.5 AM-NutzenV sah der Gesetzgeber jedoch für solche Fälle, wo keine direkt vergleichenden Studien gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, die explizite Option der Verwendung von indirekten Vergleichen vor:</p> <p><i>„Liegen keine direkten Vergleichsstudien für das neue Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor oder lassen diese keine ausreichenden Aussagen über einen Zusatznutzen zu, können verfügbare klinische Studien für die zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen werden, die sich für einen indirekten Vergleich mit dem Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen eignen.“</i></p> <p>Rund vier Jahre nach dem Inkrafttreten der frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V wurden in über 25 Verfahren seitens der Hersteller indirekte Vergleiche vorgelegt. Nur in einem Verfahren (erstes Verfahren zum Wirkstoff Ticagrelor) wurde ein indirekter Vergleich (adjustierter Vergleich nach Bucher) grundsätzlich akzeptiert und in die Bewertung eingeschlossen. In allen anderen Verfahren wurden jegliche methodischen Ansätze und Lösungswege eines indirekten Vergleichs als nicht verwertbar eingestuft. Für den Regelfall einer Nutzenbewertung ohne direkt vergleichende Studien gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigt sich am Beispiel des vorliegenden Verfahrens, dass die vom IQWiG und vom G-BA praktisch angewandten formal-methodischen Hürden als nicht überwindbar</p> | <p>zu bewertende Arzneimittel (hier: Nalmefen) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (hier: Naltrexon) durchführbar sei. Denn die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt einer von der vergleichenden Nutzenbewertung im engeren Sinne (neuer Wirkstoff versus Komparator) zu unterscheidenden gesetzlichen Zweckrichtung und damit einhergehend auch einer davon zu unterscheidenden methodischen Fragestellung. Sinn und Zweck der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist es, aus dem Bestand der bei Markteintritt eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung ordnungsfähigen bzw. erbringbaren medizinischen Leistungen diejenige zu identifizieren bzw. auszuwählen, die in dem Anwendungsgebiet des neuen Wirkstoffes als zweckmäßige Therapie, gegebenenfalls im Sinne eines Therapiestandards, für einen Vergleich in Betracht kommt. Die Kriterien, gemäß derer dieser Bewertungsprozess durchzuführen ist, sind durch § 6 AM-NutzenV abschließend vorgegeben und in 5. Kap. § 6 VerfO in konkretisierender Weise übernommen worden. Danach erfolgt die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch einen Vergleich der in dem Anwendungsgebiet des neuen Wirkstoffes in Betracht kommenden ordnungsfähigen bzw. erbringbaren medizinischen Leistungen untereinander unter der medizinischen Fragestellung, welcher dieser Therapien nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse, gegebenenfalls durch den Nachweis von klinischen Endpunktstudien, als zweckmäßiger Vergleichstherapie der Vorzug zu geben ist. Die Frage, welche methodischen Optionen mit welcher Erfolgsaussicht die zu bestimmende zweckmäßige Vergleichstherapie dem pU für den Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber dem neuen Wirkstoff (direkter oder indirekter Vergleich) ermöglicht, ist danach weder rechtlich als Entscheidungskriterium vorgesehen noch ist sie aus methodischer Sicht für den für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorzu-</p> |

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|---|---|
| <p>eingestuft werden können.</p> <p>In vorliegendem Fall erkennt das IQWiG den adjustierten indirekten Vergleich nicht an, durch die scheinbar inadäquate Wahl der eingeschlossenen Studien. Hier hat der pU möglichst ähnliche Studien (gemäß der vom IQWiG geforderten Ähnlichkeitsannahme), fokussierend auf die angewendeten psychosoziale Begleittherapien, in den indirekten Vergleich eingeschlossen. Dies monierte das IQWiG und schlägt vor:</p> <p><i>„...zunächst relevante Studien unabhängig von der Kategorie der psychosozialen Begleittherapie in die Bewertung einzuschließen und anschließend zu diskutieren, inwiefern die Studien für einen indirekten Vergleich geeignet sind, auch unter Berücksichtigung der in den Studien angewendeten psychosozialen Begleittherapie.“</i> Ferner heißt es hinsichtlich des vom pU verwendeten einschränkenden Ansatzes: <i>„Abweichend von der Festlegung des pU werden in der vorliegenden Bewertung alle Studien berücksichtigt, in denen die nichtmedikamentöse Begleittherapie der Zulassung entspricht.“</i></p> <p>Hierbei stellt sich jedoch die Frage, inwiefern andere evtl. verfügbare Studien durch diese Vorgehen hier eingeschlossen wären, würde doch das Kriterium der Ähnlichkeit zum Ausschluss herangezogen werden. Bereits bei der engeren Selektion der Studien seitens des pU schließt das Institut alle 7 Studien als ungeeignet aus.</p> <p>Anzumerken ist auch die selektiv wirkende Begründung des Instituts hinsichtlich der potenziellen Verzerrungsrichtung von Nalme-</p> | <p>nehmenden Binnenvergleich der in Betracht kommenden Therapien inhaltlich ergiebig. Diese Fragestellung betrifft vielmehr die nachgelagerte Nutzenbewertung im engeren Sinne, namentlich, ob und in welchem Ausmaß ein Zusatznutzen des neuen Wirkstoffs gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht. Die insoweit zu treffende Entscheidung, mit welchen methodischen Instrumenten ein Zusatznutzen des neuen Wirkstoffs gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wissenschaftlich einwandfrei geführt werden kann, obliegt nach der gesetzlichen Konzeption der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V der Darlegungs- und Beweislast des pharmazeutischen Unternehmers. Dem entspricht in systematischer Hinsicht, dass weder im Rahmen der Beratung des pharmazeutischen Unternehmers nach 5.Kap. § 7 Abs.1 Satz 3 VerfO noch in der Vorprüfung des Dossiers nach § 4 Abs.5 Satz 4 AM-NutzenV i.V.m. 5.Kap. § 11 VerfO eine inhaltliche Prüfung von Daten im Hinblick auf eine zukünftige Dossiereinreichung bzw. des Dossiers im Hinblick auf die Nutzenbewertung vorgenommen wird. Zusammengefasst wird bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geprüft, ob die erforderliche Güte der Studiengrundlage für die zweckmäßige Vergleichstherapie hinsichtlich Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz hinreichend ist, einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel zuzulassen.</p> <p>Der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie kann somit keine Präjudizwirkung für das sich anschließende Verfahren der vergleichenden Nutzenbewertung beigemessen werden dergestalt, dass mit der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie der G-BA bereits vorab bestätigt habe, dass ein indirekter Vergleich für das zu bewertende Arzneimittel (hier: Nalmefen) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (hier: Naltrexon) durchführbar sei.</p> <p>Aufgrund der Heterogenität der Patientenpopulationen hinsichtlich der</p> |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|---|---|
| <p>fen. So stellt das IQWiG bei der Studie von Heinälä 2001 fest, dass hier der Effekt von Naltrexon als zVT aufgrund dieser Unterdosierung unterschätzt werden könnte, weswegen die Studie auf der Komparator-Seite ausgeschlossen wird. Bei den restlichen 6 Studien stellt das Institut fest, dass hier unterschiedliche Populationen verglichen würden:</p> <p><i>„bereits abstinente Patienten mit Alkoholabhängigkeit (Naltrexon-Population) mit Alkoholabhängigen, deren Alkoholkonsum sich zu Studienbeginn auf einem mindestens hohem Risikoniveau befindet (Nalmefen-Population).“</i></p> <p>Hierin sieht das IQWiG lediglich die Möglichkeit gegenläufiger Entwicklungen des Trinkverhaltens, so dass ein Vergleich zugunsten von Nalmefen verzerrt sein würde. Eine potenzielle Verzerrung zuungunsten von Nalmefen wird vom Institut nicht diskutiert.</p> <p>Grundsätzlich wird somit im vorliegenden Verfahren die bestverfügbare Evidenz zum wiederholten Male nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.</p> | <p>Einschlusskriterien in den Studien sowie der Therapieziele sind die in sechs von sieben Naltrexon-Studien untersuchten Patienten nicht mit denjenigen Patienten der Nalmefen-Studien, bei denen sich der Alkoholkonsum auf einem hohen Niveau befindet und die ihren Konsum nicht bereits nach dem ersten Screening reduziert hatten, vergleichbar. In der verbleibenden Naltrexon-Studie (Heinälä 2001) wurde Naltrexon nicht fachinformationskonform eingesetzt. Aussagen zum Zusatznutzen von Nalmefen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Naltrexon) sind deshalb aus dem vorgelegten indirekten Vergleich nicht ableitbar.</p> |
| <p>Bedarfsweise Einnahme von Nalmefen</p> <p>Gemäß der Fachinformation wird Nalmefen bei Bedarf angewendet, wobei maximal eine Tablette pro Tag eingenommen werden darf. Somit kann es im Behandlungszeitraum Tage geben, an denen Nalmefen 18mg eingenommen wird und an anderen nicht. Vor dem Hintergrund der IQWiG Position: <i>„Es geht von einer Mindestbehandlungsdauer von einem Tag und der maximalen Be-</i></p>   | <p>Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2015).</p> <p>Aufgrund der Maßgaben der Verordnungseinschränkung nach Anlage III der AM-RL in Nummer 2 kann die Verordnung für Arzneimittel zur Unterstützung der Reduktion des Alkoholkonsums bei alkoholkranken Patienten bis zu drei Monate erfolgen; in begründeten Ausnahmefällen kann die Verordnung um längstens weitere drei Monate verlängert wer-</p>   |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|--|---|
| <p><i>handlungsdauer von 3 (91 Tage) bzw. 6 Monaten (183 Tagen) aus“</i> und der Angaben des pU, wäre es wünschenswert dies von medizinischen Experten im Rahmen der Entscheidungsfindung verifizieren zu lassen. Insbesondere ist hier die potenziell vorhandene Aussage des beteiligten externen Sachverständigen von Interesse.</p> | <p>den.</p> <p>Diese Maßgaben wurden in der Kostendarstellung berücksichtigt.</p> <p>Die empfohlene Dosis von Naltrexon für Erwachsene beträgt 50 mg pro Tag (1 Filmtablette pro Tag).</p> <p>Nalmefen wird nach Bedarf eingenommen. Die maximale Dosis ist eine Filmtablette pro Tag. Auf der Grundlage der Angaben in der Fachinformation ist es möglich, dass die Patienten nur eine Filmtablette während der Behandlung einnehmen oder täglich eine Filmtablette über den gesamten Behandlungszeitraum. Die Angaben im Beschluss bilden folglich die Spanne eines Mindest- und Maximalbedarfes dar. Der tatsächliche Verbrauch ist patientenindividuell unterschiedlich. In klinischen Studien zu Nalmefen lag der Durchschnittsverbrauch innerhalb von 3 Monaten bei ca. 50 Filmtabletten und innerhalb von 6 Monaten bei ca. 100 Filmtabletten, was einer Einnahme an jedem 2. Tag gleichkommen würde.</p> <p>Bei der Berechnung des Verbrauches für Nalmefen ist Weiterhin zu berücksichtigen, dass in der Regel die Behandlung mit Nalmefen mit der Verordnung einer kleinen Packungsgröße (14 Filmtabletten) begonnen wird und bei Ansprechen des Patienten die Verordnung fortgesetzt wird. Dies stellt somit die Untergrenze der Therapiekosten dar.</p> |

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

#### 5.4 Stellungnahme Prof. Dr. med. Jens Reimer

|                   |   |
|-------------------|---|
| Datum             | << 19.Dezember.2014 >>  |
| Stellungnahme zu  | << Nalmefen/Selincro >>   |
| Stellungnahme von | << Prof. Dr. med. Jens Reimer, Zentrum für Interdisziplinäre Suchtforschung der Universität Hamburg, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Martinistraße 52, 20246 Hamburg >> |

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Jens Reimer

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p data-bbox="138 379 280 411">Einleitung</p> <p data-bbox="138 480 1093 746">Der gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 01.09.2014 mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nalmefen nach § 35a SGB V beauftragt. Das IQWiG kommt in seiner Dossierbewertung vom 26.11.2014 zu dem Schluss, dass für die durch den G-BA benannte Vergleichssubstanz Naltrexon keine direkten Vergleichsstudien vorliegen und ein indirekter Vergleich auf der Grundlage unabhängiger Studien wegen methodischer Mängel nicht möglich sei.</p> <p data-bbox="138 868 465 900">Kritische Stellungnahme</p> <p data-bbox="138 968 1093 1369">Der Unterzeichner schließt sich der Darstellung, dass keine direkten Vergleichsstudien zu Naltrexon / Nalmefen vorliegen, an. Der Ausschluss der der sieben im Dossier genannten indirekten Vergleichsstudien mag methodisch herleitbar sein, macht allerdings aus klinischer Sicht und inhaltlich wenig Sinn. Sechs der sieben indirekten Vergleichsstudien wurden ausgeschlossen, da die Studienpopulationen nicht vergleichbar seien. In die Naltrexonstudien wurden Patienten eingeschlossen, die bereits kurze Zeit abstinent waren, in die Nalmefenstudien wurden Patienten mit einem Alkoholkonsum auf hohem Risikoniveau mit dem Ziel der Trinkmengenreduktion eingeschlossen. Das IQWiG argumentiert, dass hier zwei verschiedene, nicht miteinander vergleichbare Therapieziele miteinander verglichen würden, das der Abstinenz</p> |   |

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Jens Reimer

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|---|---|
| <p>und das der Reduktion. Reduktion und Abstinenz sind allerdings nicht kategorial als distinkte Einheiten, sondern als unterschiedliche Ausprägungen eines Kontinuums zu betrachten, die Trinkmengenreduktion kann den Ausprägungsgrad vollständige Trinkmengenreduktion auf null annehmen. In einer englischen Studie an über 600 Patienten mit problematischem Alkoholkonsum erreichten nach 12 Monaten 10% derjenigen Patienten, die initial das Ziel der Trinkmengenreduktion wählten, die Abstinenz. Unter den Patienten mit dem initialen Ziel Trinkmengenreduktion fand sich ein größerer Anteil mit einer Besserung der Alkoholproblematik als unter den Patienten mit dem initialen Ziel Abstinenz (59,7% vs. 53,9%) (Adamson et al. 2010). In der wissenschaftlichen Literatur zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit werden neben dem Ziel der Abstinenz häufig die Zeit bis zu einem schweren Trinktag bzw. auch die Anzahl der schweren Trinktage in einem definierten Zeitraum verwendet, d.h. implizit werden im Beobachtungszeitraum auch leichte Trinktage angenommen, die jedoch nicht als primäres Ergebniskriterium dienen. Die Wahl dieser Ergebniskriterien verdeutlicht die seit längerem bestehende Berücksichtigung der Trinkmengenreduktion ohne deren explizite Nennung (Soyka und Chick 2003). Weiterhin argumentiert das IQWiG in diesem Kontext, dass die Berücksichtigung von Patientengruppen mit bereits erzielter Abstinenz (Naltrexon) und dem Ziel des Abstinenzerhalts und trinkender Patientengruppe mit dem Ziel der Trinkmengenreduktion (Nalmefen) eine Verzerrung zugunsten von Nalmefen bedeute. Nach bestem Wissen des Unterzeichners existiert keine Studie, in der ein abstinenzorientiertes Konzept unter Einsatz von Naltrexon mit einem Reduktionkonzept unter Einsatz von Nalmefen verglichen worden wäre. Auch kann der Unterzeichner aus klinischer Expertensicht nicht benennen, ob eines der beiden Ziele (Aufrechterhaltung der Abstinenz bei abstinenten alkoholabhängigen Patienten oder Trinkmengenreduktion bei trinkenden alkoholabhängigen Patienten)</p> | <p>Aufgrund der in den Naltrexon-Studien (Anton 2005, Balldin 2003, Morris 2001, O'Malley 2003, O'Malley 2008, Volpicelli 1997) gewählten Einschlusskriterien sind die Patientenpopulationen nicht mit der ausgewählten Teilpopulation der Nalmefen-Studien vergleichbar. In den Einschlusskriterien dieser Naltrexon-Studien ist bestimmt, dass die Patienten vor Studienbeginn (je nach Studie) mindestens drei bis mindestens 14 Tage abstinent sein mussten. So bestand z.B. für die Studie Balldin 2003 die Anforderung von mind. 14 und max. 28 zusammenhängenden Abstinentztagen vor Randomisierung, bei Morris 2001: von mind. 3 und max. 30 Abstinentztagen vor Studienbeginn und bei Volpicelli 1997 wurde eine kürzlich abgeschlossene medizinische Entgiftung gefordert, wobei jedoch die Anzahl abstinenter Tage nicht über 21 liegen sollte. Die in die Naltrexon-Studien eingeschlossenen Patienten waren demnach Patienten mit weniger hohem Risikokonsum, die Ihren Alkoholkonsum nach dem ersten Screening (entsprechend den Einschlusskriterien) einschränken konnten. In den Studien wurden damit gerade keine Patienten eingeschlossen, deren Alkoholkonsum sich auf einem weiterhin hohen Risikoniveau befindet. Allein die Tatsache, dass die Patienten vor Studienbeginn einige Tage bis Wochen abstinent sein mussten und dieser Anforderung gerecht werden konnten, macht deutlich, dass die Patientenpopulation nicht vergleichbar ist mit der Teilpopulation der Nalmefen-Studie, deren Alkoholkonsum sich auf einem hohen Risikoniveau befand.</p> |

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Jens Reimer

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|--|---|
| <p>leichter zu erreichen wäre. Bezüglich der Studie von Heinälä 2001 argumentiert das IQWiG, dass die Vergleichsmedikation Naltrexon nicht gemäß der Fachinformation eingenommen worden sei. Der Unterzeichner schließt sich dieser Darstellung an, allerdings wurde Naltrexon in der Heinälä-Studie in der 20-wöchigen Hauptphase nach Bedarf bei antizipiertem Trinkrisiko eingenommen; diese Einnahmeweise entspricht im Besonderen der üblichen Einnahme von Nalmefen und spricht in daher für eine Vergleichbarkeit.</p> <p>Fazit</p> <p>Der Unterzeichner erkennt die methodische Güte der Nutzenbewertung von Nalmefen durch das IQWiG ausdrücklich an. Die inhaltlichen Kriterien, die zum Ausschluss der Naltrexonvergleichsstudien herangezogen werden, vermögen allerdings aus klinischer Sicht nicht zu überzeugen; a) Reduktion und Abstinenz liegen auf einem Zielkontinuum, b) Evidenz für eine leichtere Erreichbarkeit von Reduktion bzw. Abstinenz in den vordefinierten Patientengruppen existiert nicht, c) der dem Nalmefen ähnliche Einnahmemodus von Naltrexon in der Heinälä-Studie erlaubt im Besonderen einen Vergleich der beiden Substanzen. Insofern plädiert der Unterzeichner für die Durchführung eines indirekten Vergleiches der beiden Substanzen Nalmefen und Naltrexon.</p> | <p>Aufgrund der Tatsache, dass Nalmefen nur für Patienten zugelassen ist, deren Alkoholkonsum sich auf einem hohen Niveau befindet, sind aus den placebokontrollierten Nalmefenstudien nur die Teilpopulationen für die Nutzenbewertung mit mindestens hohem drinking risk level (Alkoholkonsum &gt; 40 g/Tag für Frauen und &gt; 60 g/Tag für Männer) relevant. Der pharmazeutische Unternehmer hat Auswertungen dieser Teilpopulationen (zwischen 28 % und 58 % der Studien-Patienten) vorgelegt.</p> |
|  |   |
|  |   |

## Literaturverzeichnis

1. Adamson, S. J./Heather, N./Morton, V./Raistrick, D. (2010): Initial preference for drinking goal in the treatment of alcohol problems: II. Treatment outcomes. In: Alcohol and Alcoholism, Bd. 45, H. 2, S. 136-142.
2. Soyka, M./Chick, J. (2003): Use of Acamprosate and Opioid Antagonists in the Treatment of Alcohol Dependence: A European Perspective. In: The American Journal on Addictions, Bd. 12, S. 69-80.

## 5.5 Stellungnahme Dr. Jörg Schnitker

|                   |   |
|-------------------|---|
| Datum             | 19.12.2014  |
| Stellungnahme zu  | Nalmefen  |
| Stellungnahme von | Dr. Jörg Schnitker<br>Institut für angewandte Statistik GmbH<br>Oberntorwall 16 – 18<br>33602 Bielefeld |

*Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen. Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.*

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Jörg Schnitker

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|--|---|
| <p><b>Prinzip der Nalmefen- und Naltrexon-Studien</b></p> <p>Die in der Meta-Analyse einbezogenen Studien mit Nalmefen bzw. Naltrexon sind nach folgendem Prinzip durchgeführt worden:</p> <p>Die Studien beginnen mit einer ca. 30 – 90 tägigen Baseline-Phase in der das Trinkverhalten – oftmals mit dem Hilfsmittel TLFB = TimeLine Follow Back – dokumentiert wird. Diese Phase liefert die Informationen, die für die Beurteilung der Reduktion des Alkoholkonsums, eine der auch vom IQWiG anerkannten Fragestellungen der Naltrexon-Studien (IQWiG. Nalmefen – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung A14-30 Seite 4/5), benötigt werden.</p> <p>Der Baseline-Phase schließt sich für beide Produkte eine Konditionierungs-Phase an, in der die Patienten experimentell auf die Einschlussbedingungen eingestellt werden, die die Indikationsstellung abbilden. Dies sind</p> <ul style="list-style-type: none"><li>-für Naltrexon die Abstinenz (über oft nur wenige Tage, auf jeden Fall über einen limitierten Zeitraum, d.h. eine "zu lange" Abstinenz ist nicht zulässig!)</li><li>-für Nalmefen die Aufrechterhaltung eines hohen Trinkrisikos (über 1 – 2 Wochen).</li></ul> <p>Abschließend wird für beide Produkte die randomisierte Therapie eingeleitet, die für Naltrexon naturgemäß zunächst ein akutes Ziel verfolgt: die Verhinderung eines Rückfalls. Dabei darf hierunter in der Regel nicht der totale Alkoholverzicht verstanden werden, sondern das Wiedererreichen eines hohen Alkohollevels, wie er für den Studieneinschluss verlangt wurde. – Die akute Zielsetzung der Prävention hat Nalmefen nicht. Die subakute Zielsetzung der "Geringhaltung" des Alkoholkonsums verfolgen beide Produkte. Deshalb sind Trinkmengen</p> | <p>Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung, da aufgrund der Heterogenität der Patientenpopulationen hinsichtlich der Einschlusskriterien in den Studien sowie der Therapieziele die in sechs von sieben Naltrexon-Studien untersuchten Patienten nicht mit denjenigen Patienten der Nalmefen-Studien, bei denen sich der Alkoholkonsum auf einem hohen Niveau befindet und die ihren Konsum nicht bereits nach dem ersten Screening reduziert hatten, vergleichbar sind. In der verbleibenden Naltrexon-Studie (Heinälä 2001) wurde Naltrexon nicht fachinformationskonform eingesetzt. Aussagen zum Zusatznutzen von Nalmefen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Naltrexon) sind deshalb aus dem vorgelegten indirekten Vergleich nicht ableitbar.</p> |

Stellungnehmer: Dr. Jörg Schnitker

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|---|--|
| <p>und -frequenzen nach 12 bzw. 24 Wochen bzw. deren Änderung gegenüber der Baseline für beide Produkte adäquate und vergleichbare Endpunkte, und sie sind in der Tat für beide Produkte verfügbar.</p>   |  |
| <p><b>Psychosoziale Begleittherapie</b></p> <p>Die Frage der Endpunkte war für den pU bei der Vorbereitung des Dossiers ein wichtiger Aspekt – aber nicht der vorrangige. Es galt vielmehr Studien zu identifizieren, die hinsichtlich der psychosozialen Begleittherapie mit den Nalmefen-Studien vergleichbar sind. Dazu wurden Kategorien der nichtmedikamentösen Begleittherapie gebildet (in dem folgenden Auszug aus der Meta-Analyse Naltrexon werden die in der Dossierbewertung A14-30 des IQWiG verwendeten Studienbezeichnungen eingesetzt):</p> <p>'In nearly all studies with Naltrexone additional non-medical treatments of alcohol dependence were administered. These may consist of 'doctor only' or unspecified 'supportive therapy', or of more or less specified programs applied in defined time schedules. Three categories of additional non-medical treatments were considered in this report:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-category 1: no explicitly specified supportive treatment, supportive treatment on an individual basis, usual behavioural therapy</li> <li>-category 2: supportive therapy according to predefined strategies, motivation strategies</li> <li>-category 3: cognitive behavioural therapy (CBT), cognitive coping skills.</li> </ul> <p>With regard to the planned indirect comparison of Naltrexone and Nalmefene, only category 2 studies / study arms were included in the meta-analysis of Naltrexone vs. placebo, because the target Nalmefene studies 12013A, 12014A, 12023A, and CPH-101-0801 used a unique non-medical treatment of type category 2 (BRENDA).</p> | <p>Die Anwendung von Nalmefen und Naltrexon soll im Rahmen eines umfassenden Therapiekonzeptes erfolgen, welches anhand der Zulassung nicht begrenzt oder definiert ist. Eine Einschränkung für die Auswahl von Naltrexon-Studien aufgrund unterschiedlicher Kategorien bestimmter Interventionen der nichtmedikamentösen Begleittherapie hat zur Folge, dass möglicherweise relevante Studien nicht eingeschlossen wurden. Vor dem Hintergrund des Erkrankungsbildes ist eine adäquate kontinuierliche psychosoziale Unterstützung jedoch wünschenswert und erforderlich. Da aber die Patientenpopulationen der Nalmefen- und der Naltrexon-Studien nicht hinreichend vergleichbar sind, um die Ergebnisse des indirekten Vergleiches zu interpretieren, sei es dahingestellt, ob eine Kategorisierung der nichtmedikamentösen Begleittherapie sachgerecht ist.</p> |

Stellungnehmer: Dr. Jörg Schnitker

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|--|--|
| <p>The additional non-medical treatment was used as follows</p> <ul style="list-style-type: none"><li>-uniformly in the whole study, e.g:<ul style="list-style-type: none"><li>o Naltrexone + category 2</li><li>o Placebo + category 2</li></ul></li><li>-randomised within both therapy groups, e.g:<ul style="list-style-type: none"><li>o Naltrexone + category 2</li><li>o Naltrexone + category 3</li><li>o Placebo + category 2</li><li>o Placebo + category 3.</li></ul></li></ul> <p>In the latter case, the meta-analysis of Naltrexone included the therapy arms '+ category 2' only.'</p> <p>Diese Vorgehensweise sollte in der Dossierbewertung A14-30 berücksichtigt werden.</p> |  |
| <p><b>Bedeutung der psychosozialen Begleittherapie</b></p> <p>In vier der selektierten Naltrexon-Studien kommen psychosoziale Begleittherapien der Kategorien 2 und 3 vor, die Kategorie 3 werden nicht berücksichtigt. In den Studien 1_Anton_2005, 2_Balldin_2003 und 3_Heinälä_2001 wird explizit darauf hingewiesen, dass die Naltrexon-Therapie in Verbindung mit Kategorie 3 effektiv ist, nicht in Verbindung mit Kategorie 2.</p>  | <p>Die Anwendung von Nalmefen und Naltrexon soll im Rahmen eines umfassenden Therapiekonzeptes erfolgen, welches anhand der Zulassung nicht begrenzt oder definiert ist. Eine Einschränkung für die Auswahl von Naltrexon-Studien aufgrund unterschiedlicher Kategorien bestimmter Interventionen der nichtmedikamentösen Begleittherapie hat zur Folge, dass möglicherweise relevante Studien nicht eingeschlossen wurden. Vor dem Hintergrund des Erkrankungsbildes ist eine adäquate kontinuierliche psychosoziale Unterstützung jedoch wünschenswert und erforderlich. Da aber die Patientenpopulationen der Nalmefen- und der Naltrexon-Studien nicht hinreichend vergleichbar sind, um die Ergebnisse des indirekten Vergleiches zu interpretieren, sei es dahingestellt, ob eine Kategorisierung der nichtmedikamentösen Begleittherapie sachgerecht ist.</p> |

## 5.6 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde

|                   |   |
|-------------------|---|
| Datum             | << 19.Dezember 2014 >>  |
| Stellungnahme zu  | << Nalmefen/Selincro®>>   |
| Stellungnahme von | << Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN)>><br>Prof. Dr. med. Falk Kiefer<br>Prof. Dr. med. Gerd Gründer<br>Prof. Dr. med. Andreas Meyer-Lindenberg<br>Prof. Dr. med. Dr. phil. Andreas Heinz<br>Prof. Dr. med. Dr. rer. Nat. Ursula Havemann-Reinecke |

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGPPN

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|--|---|
| <p>In Deutschland sind 1,77 Mio. Menschen alkoholabhängig, einer von 7 Männern und eine von 13 Frauen sterben infolge alkoholbedingter Schäden (BMG 2014). Weniger als 10% der alkoholabhängigen Menschen in Deutschland befinden sich in einer Behandlung ihrer Suchterkrankung (Kohn et al. 2004). Als wesentlicher Grund für die Nicht-Inanspruchnahme von Therapie wird von Patienten insbesondere in Frühphasen der Abhängigkeit der Mangel an Angeboten mit dem Ziel der Trinkmengenreduktion angegeben (SAMHSA 2013)</p>  | <p>Die Überprüfung des Stellenwertes des Therapieansatzes der Alkoholreduktion in der Behandlung der Alkoholabhängigkeit war Gegenstand einer Änderung der Regelung in Anlage III Nummer 2 der AM-RL (Beschluss vom 20. Februar 2014).<br/>Der G-BA hatte sich diesbezüglich einen Überblick über den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse verschafft und festgestellt, dass neben der Abstinenztherapie auch eine Behandlung zur Reduktion des Alkoholkonsums im Sinne eines schrittweisen Therapieansatzes zur Erreichung einer Abstinenz in der Behandlung der Alkoholabhängigkeit in Betracht zu ziehen ist.</p>  |
| <p>Tatsächlich ist die medikamentöse Unterstützung der Trinkmengenreduktion bei Alkoholabhängigkeit in Deutschland und vielen anderen Ländern ein neuartiger Ansatz, der darauf abzielt, Patienten in früheren Stadien der Abhängigkeit, in denen keine Entzugssymptomatik eine primäre Abstinenzbehandlung notwendig macht, ein therapeutisches Angebot zu unterbreiten. Die Trinkmengenreduktion bedeutet dabei den entscheidenden ersten Schritt in einen therapeutischen Prozess, der in die Abstinenz führen soll.</p>  | <p>Nach Auswertung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen ist der G-BA zu dem Ergebnis gelangt, dass in den einschlägigen Fachkreisen der medizinischen Wissenschaft und Praxis kein Konsens darüber besteht, dass die Trinkmengenreduktion als gleichrangiges Therapieziel neben einer Abstinenztherapie zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit angesehen werden kann. Ausgehend hiervon sieht der G-BA die Abstinenz weiterhin als vorrangiges Therapieziel bei der Behandlung der Alkoholabhängigkeit an. Bei einer Abhängigkeit oder Suchterkrankung, die mit entsprechenden körperlichen, psychischen und sozialen Beeinträchtigungen sowie einem Kontrollverlust einhergeht, ist nach Auffassung des G-BA grundsätzlich das Therapiekonzept der Abstinenz einer Reduktion vorzuziehen. Es ist grundsätzlich davon auszugehen, dass bei einer Alkoholabhängigkeit mit der Abstinenz auch eine größtmögliche Vermeidung von alkoholbedingter Morbidität und Mortalität erreicht werden kann.</p> |
| <p>Die Neuartigkeit dieses Ansatzes bedingt, dass bisher keine Studien mit anderen Substanzen unter denselben Rahmenbedingungen durchgeführt wurden. Eine vergleichende Untersuchung zur Wirksamkeit kann aber mit geringen Einschränkungen durchgeführt werden. Deshalb hat sich der G-BA entschieden, eine indirekte vergleichende Analyse mit der Substanz „Naltrexon“ als Komparator auf Basis der verfügbaren Daten einzufordern. Dies erscheint aus unserer Sicht nachvollziehbar und durchführbar, da zumindest bei dem Teil der Naltrexon-Studien, die in die Analyse eingegangen sind, Patienten- und Behandlungscharakteristika sowie Outcomeparameter (trinkende bzw. nicht stabil abstinenten Patienten, manualisierte psychosoziale Begleittherapie, Untersu-</p> | <p>Allerdings wurde auch auf Fälle hingewiesen, die auf eine Abstinenztherapie hinführen, für die aber entsprechende Therapiemöglichkeiten</p>  |

Stellungnehmer: DGPPN

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|--|---|
| <p>chung trinkmengenreduzierender Effekte) untersucht wurden, die einen indirekten Vergleich grundsätzlich ermöglichen.</p>  | <p>nicht ausreichend oder nicht zeitnah zur Verfügung stehen und in denen übergangsweise die Reduktion des Alkoholkonsums in Betracht kommen kann. Der G-BA geht davon aus, dass entsprechende Therapiemöglichkeiten den Patienten innerhalb von drei Monaten zur Verfügung stehen, weshalb auch eine zwischenzeitliche Verordnung entsprechender Präparate zur Unterstützung der Reduktion des Alkoholkonsums in der Regel längstens für drei Monate erforderlich wird. Vor diesem Hintergrund wird in Anlage III Nummer 2 eine Verordnungsfähigkeit von Mitteln zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit, die der Trinkmengenreduktion dienen, wie folgt geregelt:</p> <p>Mittel zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit,<br/>[...]</p> <p>b) ausgenommen zur Unterstützung der Reduktion des Alkoholkonsums bei alkoholkranken Patienten, die auf eine Abstinenztherapie hingeführt werden, für die aber entsprechende Therapiemöglichkeiten nicht zeitnah zur Verfügung stehen. Die Verordnung kann bis zu drei Monate erfolgen; in begründeten Ausnahmefällen kann die Verordnung um längstens weitere drei Monate verlängert werden. Die Einleitung darf nur durch in der Therapie der Alkoholabhängigkeit erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.</p> |
| <p>Die vorliegende Analyse ergibt aus unserer Sicht einen begründbaren Anhalt dafür, dass die Behandlung von Alkoholabhängigen mit Nalmefen bei begleitender psychosozialer Behandlung eine höhere Wirksamkeit auf die Trinkmengenreduktion hat als die Vergleichsbehandlung mit Naltrexon. Bei der derzeitigen Datenlage könnten Zweifel daran nur in einer Head-to-Head Studie beantwortet werden. Möchte man dagegen anhand der vorliegenden Evidenz eine Aussage machen, erscheint uns die vorliegende Analyse ausreichend belastbar, um eine brauchbare Annäherung an die Fragestellung zu erreichen.</p> | <p>Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung, da aufgrund der Heterogenität der Patientenpopulationen hinsichtlich der Einschlusskriterien in den Studien sowie der Therapieziele die in sechs von sieben Naltrexon-Studien untersuchten Patienten nicht mit denjenigen Patienten der Nalmefen-Studien, bei denen sich der Alkoholkonsum auf einem hohen Niveau befindet und die ihren Konsum nicht bereits nach dem ersten Screening reduziert hatten, vergleichbar sind. In der verbleibenden Naltrexon-Studie (Heinälä 2001) wurde</p>   |

Stellungnehmer: DGPPN

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|----------------------|---|
|                      | Naltrexon nicht fachinformationskonform eingesetzt. Aussagen zum Zusatznutzen von Nalmefen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Naltrexon) sind deshalb aus dem vorgelegten indirekten Vergleich nicht ableitbar. |

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGPPN

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|---|---|
|                 | <p>Bei der Alkoholabhängigkeit handelt es sich um eine komplexe, multifaktorielle Erkrankung. Die Diagnose der Abhängigkeit ist maßgeblich daran gekoppelt, dass der Konsum von Alkohol trotz negativer Konsequenzen nicht dauerhaft reduziert werden kann. Trinkmenge und einzelne abstinenten Tage sind keine diagnostisch relevanten Kriterien. Aus diesem Grund können die ausgewählten Studien zu Naltrexon durchaus mit den vorliegenden Nalmefen-Studien verglichen werden. Aus dem Vorliegen einer sehr kurzfristigen Abstinenz, wie sie in den analysierten Naltrexon-Studien als Einschlusskriterium vorlag, abzuleiten, dass bei den betroffenen Patienten ein „erheblich unterschiedliches Risikoniveau des Alkoholkonsums“ vorlag, ist falsch. Der Schluss der fehlenden Vergleichbarkeit der Studienpopulationen in den Naltrexon- bzw. Nalmefen-Studien lässt sich daraus explizit nicht ziehen. Kurze abstinenten Zeiträume vor Eintritt in die Behandlung, wie dies bei den Naltrexon-Studien vorlag, sind zu unterscheiden von einem nachhaltigen Status der Abstinenz, also der dauerhaften Fähigkeit, keinen Alkohol zu konsumieren. Es existiert keine gültige Definition des Begriffs der Abstinenz. Punktabstinenz, eine tageweise Abstinenz oder die dauerhafte Abstinenz (i.d.R. nach Rehabilitationsbehandlung) lassen sich ohne weitere Erläuterungen nicht differenzieren. Aus diesem Grund sind die auf kurzfristige „Abstinenz“ zielenden Einschlusskriterien der untersuchten Naltrexon-Studien nach</p> | <p>Aufgrund der in den Naltrexon-Studien (Anton 2005, Balldin 2003, Morris 2001, O'Malley 2003, O'Malley 2008, Volpicelli 1997) gewählten Einschlusskriterien sind die Patientenpopulationen nicht mit der ausgewählten Teilpopulation der Nalmefen-Studien vergleichbar. In den Einschlusskriterien dieser Naltrexon-Studien ist bestimmt, dass die Patienten vor Studienbeginn (je nach Studie) mindestens drei bis mindestens 14 Tage abstinent sein mussten. So bestand z.B. für die Studie Balldin 2003 die Anforderung von mind. 14 und max. 28 zusammenhängenden Abstinententagen vor Randomisierung, bei Morris 2001: von mind. 3 und max. 30 Abstinententagen vor Studienbeginn und bei Volpicelli 1997 wurde eine kürzlich abgeschlossene medizinische Entgiftung gefordert, wobei jedoch die Anzahl abstinenten Tage nicht über 21 liegen sollte. Die in die Naltrexon-Studien eingeschlossenen Patienten waren demnach Patienten mit weniger hohem Risikokonsum, die ihren Alkoholkonsum nach dem ersten Screening (entsprechend den Einschlusskriterien) einschränken konnten. In den Studien wurden damit gerade keine Patienten eingeschlossen, deren Alkoholkonsum sich auf einem weiterhin hohen Risikoniveau befindet. Allein die Tatsache, dass die Patienten vor Studienbeginn einige Tage bis Wochen abstinent sein mussten und dieser Anforderung gerecht werden konnten, macht deutlich, dass die Patientenpopulation nicht vergleichbar ist mit der Teilpopulation der Nalmefen-Studie, deren</p> |

Stellungnehmer: DGPPN

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|-----------------|---|---|
|                 | unserer Überzeugung kein Ausschlussgrund für den Vergleich mit Nalmefen in einer nicht dauerhaft abstinenten Population.  | Alkoholkonsum sich auf einem hohen Risikoniveau befand.   |
|                 | <p>Auch der damit in Verbindung stehende Kritikpunkt des IQWiG, dass eine Verzerrung durch die Abstinenztage zu Ungunsten von Naltrexon zu erwarten sei, da die Naltrexon-Patienten nur die Chance hatten, sich zu verschlechtern, während die Nalmefen-Patienten sich im Wesentlichen nur verbessern konnten, ist falsch.</p> <p>In der vorliegenden indirekten Vergleichsanalyse wurde nicht die Veränderung der Trinkmenge zu Baseline erfasst, sondern die absolute Trinkmenge im Vergleich beider Medikationsgruppen über die Zeit. Eine 3-14 tägige Trinkpause prädiziert, wie oben dargestellt, kaum die Trinkmenge über 6 Monate. Wenn ein solcher Effekt jedoch erwartet wird, dann in die Richtung, dass abstinente Tage eher prognostisch günstig für den weiteren Verlauf zu werten sind (Verzerrung zugunsten von Naltrexon; Maisto et al. 2008; Merkx et al. 2014).</p> | Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung, da aufgrund der Heterogenität der Patientenpopulationen hinsichtlich der Einschlusskriterien in den Studien sowie der Therapieziele die in sechs von sieben Naltrexon-Studien untersuchten Patienten nicht mit denjenigen Patienten der Nalmefen-Studien, bei denen sich der Alkoholkonsum auf einem hohen Niveau befindet und die ihren Konsum nicht bereits nach dem ersten Screening reduziert hatten, vergleichbar sind. |
|                 | Auch andere in der IQWiG-Nutzenbewertung kritisch hinterfragte Aspekte zur Vergleichbarkeit der von dem pharmazeutischen Unternehmen vorgelegten Studien sind in Bezug auf die klinische Bedeutung zu relativieren. In wesentlichen Aspekten sind Studienpopulation, Intervention und Outcomeparameter im Versorgungsalltag zwischen den Studien vergleichbar:  | Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung, da aufgrund der Heterogenität der Patientenpopulationen hinsichtlich der Einschlusskriterien in den Studien sowie der Therapieziele die in sechs von sieben Naltrexon-Studien untersuchten Patienten nicht mit denjenigen Patienten der Nalmefen-Studien, bei denen sich der Alkoholkonsum auf einem hohen Niveau befindet   |

Stellungnehmer: DGPPN

| Seite,<br>Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung<br><br><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|-----------------|---|--|
|                 | Diagnose der Alkoholabhängigkeit (nach ICD-10 bzw. DSM-Vambulantes Setting mit begleitender, manualisierter psychosozialer Begleitbehandlung, vergleichbares Studiendesign (RCT, placebo-kontrolliert); Erfassung von Trinktagen und Trinkmenge.  | und die ihren Konsum nicht bereits nach dem ersten Screening reduziert hatten, vergleichbar sind. In der verbleibenden Naltrexon-Studie (Heinälä 2001) wurde Naltrexon nicht fachinformationskonform eingesetzt. Aussagen zum Zusatznutzen von Nalmefen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Naltrexon) sind deshalb aus dem vorgelegten indirekten Vergleich nicht ableitbar.   |
|                 | <p><b>Zusammenfassende Bewertung</b></p> <p>Bezogen auf die o.g. dramatische Unterversorgung alkoholabhängiger Patienten bei zugleich bestehenden massiven individuellen und gesellschaftlichen Folgen der Erkrankung erscheint es uns dringend notwendig und hinreichend begründet, die bestehende Evidenz für einen Zusatznutzen von Nalmefen bis zum Vorliegen von direkten Vergleichsdaten als ausreichend zu betrachten.</p> | <p>Die Überprüfung des Stellenwertes des Therapieansatzes der Alkoholreduktion in der Behandlung der Alkoholabhängigkeit war Gegenstand einer Änderung der Regelung in Anlage III Nummer 2 (Beschluss vom 20. Februar 2014).</p> <p>Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V wird der Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt als Verbesserung der Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte. Da aufgrund der Heterogenität der Patientenpopulationen hinsichtlich der Einschlusskriterien in den Studien sowie der Therapieziele die in sechs von sieben Naltrexon-Studien untersuchten Patienten nicht mit denjenigen Patienten der Nalmefen-Studien, bei denen sich der Alkoholkonsum auf einem hohen Niveau befindet und die ihren Konsum nicht bereits nach dem ersten Screening reduziert hatten, vergleichbar sind, lassen sich aus den vorgelegten Nachweisen keine Aussagen zum Zusatznutzen von Nalmefen gegenüber Naltrexon ableiten.</p> |

## Literaturverzeichnis

1. BMG (Bundesministerium für Gesundheit)(2014): Die Drogenbeauftragte der Bundesregierung. Drogen- und Suchtbericht. Juli 2014. Online im Internet unter [http://www.drogenbeauftragte.de/fileadmin/dateien-dba/Presse/Downloads/Drogen-\\_und\\_Suchtbericht\\_2014\\_Gesamt\\_WEB\\_07.pdf](http://www.drogenbeauftragte.de/fileadmin/dateien-dba/Presse/Downloads/Drogen-_und_Suchtbericht_2014_Gesamt_WEB_07.pdf) (17.12.2014).

2. Kohn, R., Saxena, S., Levav, I., Saraceno, B. (2004): The treatment gap in mental health care. In: Bulletin of the World Health Organization. Bd. 82, H. 11, S. 858-866.

3. SAMHSA (Substance Abuse and Mental Health Services Administration)(2013): Results from the 2012 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings, NSDUH Series H-46, HHS Publication No. (SMA) 13-4795.

4. Maisto SA, Clifford PR, Stout RL, Davis CM (2008)

Factors mediating the association between drinking in the first year after alcohol treatment and drinking at three years. J Stud Alcohol Drugs 69(5):728-37.

Merkx MJ, Schippers GM, Koeter MW, De Wildt WA, Vedel E, Goudriaan AE, Van Den Brink W (2014)

Treatment outcome of alcohol use disorder outpatients with or without medically assisted detoxification. J Stud Alcohol Drugs 75(6):993-8.

## 5.7 Stellungnahme Fachverband Sucht

|                   |                        |
|-------------------|------------------------|
| Datum             | 22.12.2014             |
| Stellungnahme zu  | Nalmefen/Selincro®     |
| Stellungnahme von | Fachverband Sucht e.V. |

Stellungnehmer: Fachverband Sucht e.V.

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|---|---|
| <p>1. Der pharmakotherapeutische Ansatz in Form von Alkoholentwöhnungsmitteln ist grundsätzlich als adjuvante Strategie zur Erreichung der vereinbarten Behandlungsziele einzuordnen. (1)</p> | <p>Die Überprüfung des Stellenwertes des Therapieansatzes der Alkoholreduktion in der Behandlung der Alkoholabhängigkeit war Gegenstand einer Änderung der Regelung in Anlage III Nummer 2 (Beschluss vom 20. Februar 2014).</p> <p>Der G-BA hatte sich diesbezüglich einen Überblick über den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse verschafft und festgestellt, dass neben der Abstinenztherapie auch eine Behandlung zur Reduktion des Alkoholkonsums im Sinne eines schrittweisen Therapieansatzes zur Erreichung einer Abstinenz in der Behandlung der Alkoholabhängigkeit in Betracht zu ziehen ist.</p> <p>Nach Auswertung der schriftlichen und mündlichen Stellungnahmen ist der G-BA zu dem Ergebnis gelangt, dass in den einschlägigen Fachkreisen der medizinischen Wissenschaft und Praxis kein Konsens darüber besteht, dass die Trinkmengenreduktion als gleichrangiges Therapieziel neben einer Abstinenztherapie zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit angesehen werden kann. Ausgehend hiervon sieht der G-BA die Abstinenz weiterhin als vorrangiges Therapieziel bei der Behandlung der Alkoholabhängigkeit an. Bei einer Abhängigkeit oder Suchterkrankung, die mit entsprechenden körperlichen, psychischen und sozialen Beeinträchtigungen sowie einem Kontrollverlust einhergeht, ist nach Auffassung des G-BA grundsätzlich das Therapiekonzept der Abstinenz einer Reduktion vorzuziehen. Es ist grundsätzlich davon auszugehen, dass bei einer Alkoholabhängigkeit mit der Abstinenz auch eine größtmögliche Vermeidung von alkoholbedingter Morbidität und Mortalität erreicht werden kann.</p> |

Stellungnehmer: Fachverband Sucht e.V.

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)   |
|---|---|
|   | <p>Allerdings wurde auch auf Fälle hingewiesen, die auf eine Abstinenztherapie hinführen, für die aber entsprechende Therapiemöglichkeiten nicht ausreichend oder nicht zeitnah zur Verfügung stehen und in denen übergangsweise die Reduktion des Alkoholkonsums in Betracht kommen kann. Der G-BA geht davon aus, dass entsprechende Therapiemöglichkeiten den Patienten innerhalb von drei Monaten zur Verfügung stehen, weshalb auch eine zwischenzeitliche Verordnung entsprechender Präparate zur Unterstützung der Reduktion des Alkoholkonsums in der Regel längstens für drei Monate erforderlich wird. Vor diesem Hintergrund wird in Anlage III Nummer 2 eine Verordnungsfähigkeit von Mitteln zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit, die der Trinkmengenreduktion dienen, wie folgt geregelt:</p> <p>Mittel zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit,<br/>[...]</p> <p>b) ausgenommen zur Unterstützung der Reduktion des Alkoholkonsums bei alkoholkranken Patienten, die auf eine Abstinenztherapie hingeführt werden, für die aber entsprechende Therapiemöglichkeiten nicht zeitnah zur Verfügung stehen. Die Verordnung kann bis zu drei Monate erfolgen; in begründeten Ausnahmefällen kann die Verordnung um längstens weitere drei Monate verlängert werden. Die Einleitung darf nur durch in der Therapie der Alkoholabhängigkeit erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.</p> |
| <p>2. Die Wirksamkeit pharmakogestützter Ansätze ist im Rahmen aussagefähiger Studien zu belegen, dies erfordert auch deren Überprüfung unter Alltagsbedingungen. (1)</p>                       | <p>Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung</p>  |
| <p>3. Die Abstinenzorientierung in der medizinischen Rehabilitation bei Alkoholabhängigkeit ist in den Vereinbarungen der Leistungs- und Kostenträger zu Abhängigkeitsstörungen konsentiert</p> | <p>Siehe Anmerkungen zu 1</p>   |

Stellungnehmer: Fachverband Sucht e.V.

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|---|--|
| und damit Teil des Auftrags der Leistungserbringer. (1)   |  |
| 4. Die Abstinenzorientierung ist ebenfalls in den S3-Leitlinien „Alkoholentwöhnungsbehandlung sowie andere Formen der Postakutbehandlung“ der AWMF als fachliche Erstempfehlung gegeben. (in Publikation) (2) | Siehe Anmerkungen zu 1   |
| 5. Ein Nutzen gegenüber anderen Medikamenten ist nicht beurteilbar, da Nalmefen zur Reduktion der Konsummenge zugelassen wurde und nicht zur Abstinenzstabilisierung (wie z.B. Naltrexon; vgl. 3).            | <p>Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.</p> <p>Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p> <p>Hinsichtlich einer Arzneimitteltherapie steht mit Naltrexon ein zugelassener Wirkstoff in vorliegender Indikation zur Verfügung. Das zugelassene Anwendungsgebiet von Naltrexon lautet: „Adepend® 50mg Filmtabletten werden angewendet als Teil eines umfassenden Therapieprogramms gegen Alkoholabhängigkeit zur Reduktion des Rückfallrisikos, als unterstützende Behandlung in der Abstinenz und zur Minderung des Verlangens nach Alkohol.“ Wenngleich das zugelassene Anwendungsgebiet von Naltrexon nicht ausschließlich auf die Reduktion des Alkoholkonsums bei Alkoholabhängigkeit abstellt, wird die vorliegende Indikation von Nalmefen in Bezug auf das Anwendungsgebiet von Naltrexon (Adepend®), insbesondere unter dem Gesichtspunkt der</p> |

Stellungnehmer: Fachverband Sucht e.V.

| Allgemeine Anmerkung   | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|--|--|
|  | Anwendungsoption „zur Minderung des Verlangens nach Alkohol“, als umfasst erachtet.  |
| 6. Im Rahmen der stationären und ambulanten Entwöhnungsbehandlung ist eine Konsumreduktion kein Ziel, so dass hier keine Indikation gegeben ist.   | Siehe Anmerkungen zu 1   |
| 7. Eine dauerhafte Reduktion der Konsummenge ist im Wesentlichen durch Änderung von Verhalten und Einstellungen zu erzielen. Hierzu sind Methoden zu wählen (Psychotherapie, Beratung), die den Effekt auf die Selbstwirksamkeit des Patienten zurückführen.   | Siehe Anmerkungen zu 1   |
| 8. Die Wirkungserwartung an Nalmefen (Placebo-Effekt) oder eine ggfls. vorhandene Wirkung der Substanz kann dabei unterstützen, dass längere Wartezeiten auf eine spezifischen Behandlung insofern besser überbrückt werden, als die absolute Menge konsumierten Alkohols reduziert wird (harm reduction). Hierzu sind weitere Wirksamkeitsstudien erforderlich, da in den publizierten Studien der beschriebene Effekt auch durch abstinente Versuchsteilnehmer hervorgerufen worden sein kann. | Da die Zulassungsstudien keinen direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie umfassen, lassen sich keine Aussagen zum Zusatznutzen von Nalmefen im Rahmen der Nutzenbewertung nach §35 a SGB V aus diesen Studien ableiten |
| 9. Die Verordnung eines Medikaments zur Konsumreduktion bietet dem verschreibenden Arzt die Möglichkeit, über die Bedeutung des Alkohols als Noxe mit dem Patienten ins Gespräch zu kommen und konsumreduzierende oder abstinenzenorientierte Maßnahmen anzuregen.   | Siehe Anmerkungen zu 1   |
| 10. Der Nutzen von Nalmefen in der Rückfallbehandlung (nach Abstinenz) bzw. in der Begrenzung einer Abstinenzunterbrechung in  | Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.   |

Stellungnehmer: Fachverband Sucht e.V.

| Allgemeine Anmerkung  | Ergebnis nach Prüfung<br>(wird vom G-BA ausgefüllt)  |
|---|--|
| Dauer und Ausmaß ist fraglich, da dies in den vorgelegten Studien nicht Untersuchungsgegenstand war.  |  |
| 11. Nalmefen weist ein hohes Ausmaß an störenden Nebenwirkungen auf, die auch für die höhere drop out-Rate in den Studien verantwortlich sein dürfte. (4) | Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung, da aufgrund der Heterogenität der Patientenpopulationen hinsichtlich der Einschlusskriterien in den Studien sowie der Therapieziele die in sechs von sieben Naltrexon-Studien untersuchten Patienten nicht mit denjenigen Patienten der Nalmefen-Studien, bei denen sich der Alkoholkonsum auf einem hohen Niveau befindet und die ihren Konsum nicht bereits nach dem ersten Screening reduziert hatten, vergleichbar sind. In der verbleibenden Naltrexon-Studie (Heinälä 2001) wurde Naltrexon nicht fachinformationskonform eingesetzt. Aussagen zum Zusatznutzen von Nalmefen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Naltrexon) sind deshalb aus dem vorgelegten indirekten Vergleich nicht ableitbar. |

## Literaturverzeichnis

1. Fachverband Sucht e.V. (2013) Stellungnahme des Fachverbands Sucht e.V. (FVS) im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum Zulassungsverfahren des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Änderung der Arzneimittelrichtlinie: Anlage III Nummer 2- Alkoholentwöhnungsmittel.
2. Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlich-medizinischer Fachgesellschaften (AWMF) S3-Leitlinie „Alkoholentwöhnungsbehandlung und andere Formen der Postakutbehandlung“ (in Publikation).
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (iqwig) am 01.12.2014: Nalmefen bei Alkoholabhängigkeit: Zusatznutzen ist nicht belegt.  
[https://www.iqwig.de/de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen/nalmefen-bei-alkoholabhaengigkeit-zusatznutzen-ist-nicht-belegt.6458.html?&et\\_cid=4&et\\_lid=%25208](https://www.iqwig.de/de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen/nalmefen-bei-alkoholabhaengigkeit-zusatznutzen-ist-nicht-belegt.6458.html?&et_cid=4&et_lid=%25208).
4. Institut für Arzneimittelinformation (2014) arznei-telegramm. Neu auf dem Markt. Nalmefen (Selincro) bei Alkoholabhängigkeit. 45. Jahrgang, 19. September 2014 (9/14). [www.arznei-telegramm.de](http://www.arznei-telegramm.de)

## **6. Auswertungen des mündlichen Stellungnahmeverfahrens**

Nach Auswertung der mündlichen Anhörung (siehe Wortprotokoll der mündlichen Anhörung unter D Anlage 1) unter Einbeziehung der nachgereichten Stellungnahme der Fa. Lundbeck vom 21.01.2015 ist der Unterausschuss Arzneimittel zu dem Ergebnis gelangt, dass in der mündlichen Anhörung keine für die Nutzenbewertung von Nalmefen relevanten Gesichtspunkte vorgetragen worden sind, die noch nicht in den schriftlichen Stellungnahmen enthalten waren und in der Auswertung dieser Stellungnahmen berücksichtigt worden sind.

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Nalmefen**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 12. Januar 2015  
von 10.18 Uhr bis 11.46 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Lundbeck GmbH**:

Herr Dr. Friede  
Herr Kessel-Steffen  
Herr Dr. von der Goltz  
Herr Prof. Dr. Dierks

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Frau Orben  
Herr Dr. Rasch

Angemeldeter Teilnehmer für das **Zentrum Interdisziplinäre Suchtforschung der Universität Hamburg (ZIS)**:

Herr Prof. Dr. Reimer

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN)**:

Herr Prof. Dr. Kiefer  
Herr Gerlinger (nicht anwesend)

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Prof. Dr. Baethge  
Frau Prof. Dr. Gundert-Remy

Angemeldeter Teilnehmer für das **Institut für angewandte Statistik GmbH**:

Herr Dr. Schnitker

Beginn der Anhörung: 10.18 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen zur mündlichen Anhörung im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Nalmefen.

Nalmefen hat uns ja im vergangenen Jahr schon sehr intensiv hinsichtlich der Frage, ob es sich hier um ein Produkt handelt, was in der GKV verordnungsfähig ist, beschäftigt. Wir haben eine entsprechende positive Entscheidung getroffen, die dann wiederum die frühe Nutzenbewertung ausgelöst hat, in der wir uns im Augenblick befinden. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 26. November 2014, die vom Ergebnis her keinen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie sieht.

Wir werden uns heute in der Anhörung aus meiner Sicht intensiver mit der Fragestellung beschäftigen müssen, wie die Fachgesellschaften den Effekt von Nalmefen gegenüber Placebo sehen. Wir werden uns mit der Fragestellung beschäftigen müssen, wie zu bewerten ist, dass Effekte nur bei starken Trinkern relevant sind. Und wir werden, weil es hier unterschiedliche Stellungnahmen der Fachgesellschaften gibt, das Verhältnis von Nalmefen zu abstinenzorientierten Therapien diskutieren müssen. Was mich persönlich sehr erstaunt hat, als ich mir die Unterlagen angeschaut habe, ist die auffällig hohe Studienabbruchrate. Im Nalmefen-Arm liegt sie ja bei etwa 43 Prozent. Da stellen sich natürlich Fragen hinsichtlich der Ursachen der relativ niedrigen Therapietreue. Das sind aber nur so drei Punkte, die ich hier schon einmal adressieren möchte, weil ich glaube, dass wir über diese Fragen auf alle Fälle sprechen müssen.

Ich muss der guten Ordnung halber jetzt hier die Anwesenheit feststellen. Von den uns Gemeldeten für die heutige Anhörung sind Herr Dr. Friede, Herr Kessel-Steffen, Herr Dr. von der Goltz und Herr Professor Dierks von Lundbeck, Frau Orben und Herr Dr. Rasch vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller sowie Herr Professor Dr. Reimer vom Zentrum Interdisziplinäre Suchtforschung an der Universität Hamburg da; statt Herrn Professor Maier, der nicht da ist, ist Herr Professor Kiefer von der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde da, Herr Professor Baethge und Frau Professor Gundert-Remy von der AkdÄ sind beide da, und Herr Dr. Schnitker vom Institut für angewandte Statistik ist auch da.

Wir führen heute Wortprotokoll – das ist mein letzter technischer Hinweis –; deshalb bitte jeweils den Namen, Unternehmen bzw. entsendende Institution nennen, damit wir auch die einzelnen Wortbeiträge entsprechend einordnen können.

Mein Vorschlag wäre, zunächst dem pU hier die Möglichkeit zu geben, ein paar einleitende Worte mit Blick auf die Dossierbewertung abzugeben. Sie brauchen die komplette Stellungnahme nicht zu wiederholen; die haben wir alle gelesen und im Zuge der Vorbereitung auch hinreichend ausgewertet. Aber ich bitte darum, dass Sie hier noch einmal die Big Points aus Ihrer Sicht ansprechen. – Bitte schön, Herr Kessel-Steffen.

**Herr Kessel-Steffen (Lundbeck):** Erst einmal herzlichen Dank, Herr Hecken, für das Wort, und einen herzlichen guten Morgen an alle hier im Raum! – Wir bedanken uns für die Möglichkeit, jetzt ein paar einleitende Worte zu sagen; denn aus unserer Sicht ist es natürlich ganz wichtig, dass der im Dossier dargestellte Zusatznutzen auch bei der Bewertung durch den G-BA berücksichtigt wird.

Ich darf ganz kurz die Vertreter von Lundbeck vorstellen. Zu meiner Rechten sitzt Herr Dr. von der Goltz, der als Facharzt für Psychiatrie insbesondere auch alkoholabhängige Patienten behandelt hat, daneben Herr Friede – er leitet bei uns den Bereich der medizinisch-wissenschaftlichen Abteilung – und zu meiner Linken Herr Professor Dierks, der für etwaige rechtliche Fragen natürlich kompetent zur Verfügung stehen wird. Ich bin bei uns im Hause für das Thema Nutzenbewertung und Zusatznutzen verantwortlich.

Wir reden heute über Alkoholabhängigkeit. Das ist eine sehr schwerwiegende psychiatrische Erkrankung und eine Erkrankung, die im Grunde jeden von uns hier betreffen kann. Wenn man die Prävalenzzahlen nimmt, dann ist es wahrscheinlich, dass zwei oder drei hier im Raum von dieser Erkrankung betroffen sind. Das bedeutet insgesamt aber, dass weitere therapeutische Optionen notwendig sind, um bestehende Versorgungslücken zu schließen. Mit der Zulassung von Nalmefen, Handelsname Selincro<sup>®</sup>, ist eine solche Lücke geschlossen worden. Es war eine europaweite Zulassung; damit ist es erstmalig gelungen, ein Präparat für die Reduktion der Alkoholabhängigkeit in Europa zuzulassen. Die Basis war ein sehr komplexes und großes Studienprogramm in dieser Indikation, was in enger Abstimmung mit der europäischen Zulassungsbehörde durchgeführt wurde. In diesem Zusammenhang ist sicherlich wichtig, zu wissen, dass Rapporteur in diesem Verfahren das deutsche BfArM war. Durch die Zulassung konnte dann europaweit diese relevante Versorgungslücke entsprechend geschlossen werden. Hierauf sind wir insbesondere sehr stolz, weil in der Indikation Alkoholabhängigkeit seit vielen Jahren keine pharmakotherapeutische Entwicklung mehr stattgefunden hat.

Bereits im Dezember 2012 haben wir von Lundbeck den G-BA um ein Beratungsgespräch gebeten. Das fand dann im April 2014 statt, da ja zunächst, wie Sie es gerade angesprochen haben, Herr Hecken, die Arzneimittel-Richtlinie entsprechend angepasst werden musste; denn nur die Anpassung der Arzneimittel-Richtlinie überhaupt ermöglicht, dass GKV-Versicherte zulasten der jeweiligen Krankenkassen mit Nalmefen versorgt werden können. Durch diese Änderungen der Arzneimittel-Richtlinie wurde letzten Endes anerkannt, dass Reduktion des Alkoholkonsums ein zweckmäßiges und relevantes Therapieziel ist.

Es hat dann ein Beratungsgespräch im April 2014 stattgefunden, bei dem Naltrexon als einzig mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie zur Bewertung des Zusatznutzens von Nalmefen bestimmt wurde. Basis unter anderem war, dass Studien in systematischen Übersichten seitens des G-BA gefunden wurden, die zeigen, dass es Studien in dieser Indikation mit Naltrexon gibt, mit denen Nalmefen verglichen werden kann. Und genau das haben wir letzten Endes im Dossier getan, indem wir den Zusatznutzen zwar über einen indirekten Vergleich, aber genau mit diesen Studien zu Naltrexon gezeigt haben.

Das Dossier wurde dann, wie Sie es gerade angesprochen haben, vom IQWiG bewertet. Da zunächst einmal, wenn man das ganz stark zusammenfasst, zum Thema Jahrestherapiekosten. Da hat das IQWiG einen eher theoretischen Ansatz gewählt; wir haben da eine andere Position. Das wird später noch angesprochen. Zum Zweiten insbesondere zu dem Zusatznutzenbeleg zugrundeliegenden indirekten Vergleich. Ich möchte meinen Kollegen, Herrn Friede, bitten, kurz Stellung zu dem indirekten Vergleich zu beziehen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte schön, Herr Friede.

**Herr Dr. Friede (Lundbeck):** Guten Tag, meine Damen und Herren! Ich möchte Ihnen ganz kurz einen Überblick über die ausführliche klinische Differenzierung von Nalmefen gegenüber Naltrexon geben.

Es liegen ja keine direkten Vergleichsstudien zwischen Nalmefen und Naltrexon vor. Insofern musste da ein indirekter Vergleich durchgeführt werden. Aus Gründen, die Herr Kessel schon angeführt hat, nämlich dass die Alkoholabhängigkeit eine sehr vielschichtige, komplexe Erkrankung ist und viele verschiedene Studiendesigns und Varianten existieren, haben wir die Literaturrecherche, um die relevanten Studien zu identifizieren, sehr breit angelegt, um eben die vollständige Evidenz in diesem indirekten Vergleich mit zu berücksichtigen. Hinsichtlich dieses Vergleichs hat das IQWiG festgestellt, dass die Naltrexon-Studien zur Beantwortung der Fragestellung einer Nutzenbewertung nicht geeignet sind. Lundbeck ist der Auffassung, sie sind sehr wohl geeignet, weil die Studienpopulationen bei den Nalmefen- und Naltrexon-Studien vergleichbar sind. Es sind jeweils alkoholabhängige erwachsene ambulante Patienten, die zumindest initial auf einem hohen Risikoniveau getrunken haben und auch vor Beginn der Nalmefen- bzw. Naltrexon-Studien jeweils trinkfreie Tage hatten. Auch die Studiendesigns sind vergleichbar. Es sind placebokontrollierte Studien gewesen. Sie sind randomisiert kontrolliert; insofern sind es vergleichbare Studiendesigns und vergleichbare Studienpopulationen, sodass der Vergleich durchgeführt werden konnte.

Basis des Vergleichs ist die Literaturrecherche. Hier gibt der G-BA vor, wie wir zu recherchieren haben. Wir haben zusätzliche Datenbanken berücksichtigt, und wir haben auch zusätzliche Studienregister berücksichtigt. Auch haben wir verschiedene Autoren noch einmal konsultiert, ob sie darüber hinausgehende Informationen haben – alles vor dem Hintergrund, dass wir die vollständige Evidenz mitberücksichtigen wollten. Bei der Literaturrecherche hat es ja auch keinen Konflikt mit dem IQWiG gegeben. Wir konnten dann auf diese Weise vier Studien unter Nalmefen und Naltrexon in den indirekten Vergleich einschließen. Das Ergebnis ist, dass wir hinsichtlich der Wirksamkeit und der Sicherheit eine klinische Differenzierung durchgeführt haben.

Bei der Wirksamkeit haben wir die allgemein akzeptierten patientenrelevanten Endpunkte wie Trinkmenge, Trinkhäufigkeit und den Alkoholkonsum berücksichtigt. Wir haben jeweils eine Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Naltrexon festgestellt. Die war in der Mehrzahl der Fälle – in zwei von drei Fällen – statistisch signifikant, sodass wir hier von einem beträchtlichen Zusatznutzen ausgehen.

Hinsichtlich der Arzneimittelsicherheit haben wir festgestellt, dass sich beide Wirkstoffe nicht unterscheiden; das heißt, sie sind beide gleich gut verträglich. Insgesamt folgern wir daraus, dass es einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nalmefen in der klinischen Differenzierung gegenüber Naltrexon gibt.

Für die abschließenden Bemerkungen möchte ich jetzt wieder an Herrn Kessel übergeben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Kessel.

**Herr Kessel-Steffen (Lundbeck):** Danke. – Ich sagte vorhin, dass der zweite zentrale Kritikpunkt die Berechnung der Einnahmehäufigkeit ist. Die Besonderheit ist sicherlich, dass Nalmefen nur bedarfsweise an Tagen eingenommen wird, an denen entweder Patienten das Risiko laufen, Alkohol zu trinken, oder aber bereits mit dem Konsum begonnen haben. Hinsichtlich der Dosierung gilt: Es wird eine ganze Tablette eingenommen, und auch maximal eine Tablette. Das heißt, es gibt im gesamten Behandlungszeitraum entweder Tage mit der Einnahme einer Tablette oder Tage ohne Einnahme einer Tablette, sodass man diese Einnahmehäufigkeit zugrunde legen muss, um die Jahrestherapiekosten zu berechnen. Im Grunde gibt es drei Quellen, über die man das ableiten kann. Das ist zum einen die Fachinformation, das ist zum zweiten die Packungsgrößenverordnung, was die Vergabe der Mess-

zahlen anbetrifft, und es ist zum dritten die vorhandene Evidenz, mit der sich tatsächlich auf Patientenebene Einnahmefrequenzen darstellen lassen.

Hinsichtlich der Fachinformation ist bereits ausgeführt, dass die Patienten ungefähr an der Hälfte der Tage – so das Zitat – Nalmefen einnehmen. Hinsichtlich der Packungsgrößenverordnung wird dieses bestätigt. Es gibt zwei Packungsgrößen von Nalmefen. Die eine Packung enthält 14 Tabletten, die andere 49. Die mit 14 Tabletten ist gekennzeichnet als N2, das heißt, sie entspricht einem Behandlungszeitraum von 30 Tagen gemäß der Packungsgrößenverordnung. Bei der Packung mit 49 Tabletten, die als N3 gekennzeichnet ist, sind es entsprechend 100 Tage. Auch daraus ergibt sich, dass in etwa nur an jedem zweiten Tag eine Tablette Nalmefen eingenommen wird. Und nicht zuletzt die Ergebnisse der klinischen Studien zeigen, dass in einem Therapiezeitraum von drei oder sechs Monaten – da haben wir uns an den Vorgaben der Arzneimittel-Richtlinie orientiert – die Einnahmefrequenz nur etwa 58 bis 61 Prozent der Tage beträgt. Dieses haben wir im Weiteren auch noch einmal mit Patienten ausschließlich aus deutschen Studienzentren analysiert. Und auch da wird diese Einnahmefrequenz mit 55 bis 58 Prozent der Tage bestätigt.

Neben der Einnahmehäufigkeit muss bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten berücksichtigt werden, dass im Versorgungsalltag nur ganze Packungen verordnet werden und dass, da es unterschiedliche Packungsgrößen gibt, im Regelfall mit der kleinen Packung die Therapie initiiert wird. Dies führt in Konsequenz dazu, dass unter Nalmefen im Vergleich zu Naltrexon Kostenreduktionen von 21 bis 22 Prozent entstehen; das heißt, die Therapie ist entsprechend deutlich günstiger.

Wenn ich – das ist die Zusammenfassung – das kurz kondensieren darf: Nalmefen ist mit Naltrexon auf Basis der vorhandenen Evidenz vergleichbar. Der Zusatznutzen ist anhand patientenrelevanter Endpunkte im indirekten Vergleich dargestellt. Aus der bedarfsweisen Einnahme resultieren deutliche Kostensenkungen, sodass man eine klinisch relevante, überlegene Therapie für deutlich weniger Kosten hat. Der Zusatznutzen, basierend auf dem indirekten Vergleich, soll vom G-BA bewertet werden und in das Ergebnis bzw. die Zusatznutzenbewertung einbezogen werden.

Das sind so weit unsere Ausführungen zum Anfang. Ich bedanke mich erst einmal für die Aufmerksamkeit.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Die Kosten und andere Dinge sollten wir, glaube ich, am Schluss behandeln. Jetzt eine grundsätzliche Frage, anknüpfend an das, was Sie sagen, an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und die Fachgesellschaften.

Die AkdÄ geht ja im Ergebnis davon aus, dass kein Vergleich gegenüber der zVT möglich ist und deshalb eben kein Zusatznutzen ausgesprochen werden kann. Sie sagt, dass der Ausschluss der Studie CPH-101-0801 mit den flexiblen Dosierungsregimen für die Nutzenbewertung korrekt sei, dass die Kategorienbildung durch den pU keine etablierte Einteilung psychosozialer Begleittherapien enthält und dass deshalb unklar ist, ob alle wesentlichen Naltrexon-Studien in den indirekten Vergleich eingeschlossen worden sind. Weiter hat die Arzneimittelkommission in der schriftlichen Stellungnahme geäußert, dass aus der Kategorisierung der Begleittherapien und der entsprechenden Auswahl ein Verzerrungspotenzial resultieren kann, weil möglicherweise eine Auswahl nur schwach wirkender Begleitmaßnahmen hier zu entsprechenden Verzerrungen führen kann. Und sie sieht – das ist, glaube ich, ein ganz wichtiger Punkt – einen Unterschied in der Krankheitsschwere der Patientenpopulationen: Nalmefen-Daten von post-hoc-ausgewählten Patienten mit hohem und sehr hohem

Risiko und Konsum auf der einen Seite vs. Naltrexon-Daten, die eben auch Patienten enthalten, die möglicherweise weniger gut respondieren, weil sie eben leichter erkrankte Patienten sind.

Dieser Sichtweise der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft steht das entgegen, was einige Fachgesellschaften sagen. Die DGPPN sagt, dass die Trinkmengenreduktion ein erster Schritt zur Abstinenz sein kann, deshalb ein neuartiger Therapieansatz. Das haben wir durch die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie anerkannt; sonst hätten wir es ja nicht getan. Sie sagt weiter, dass die indirekten Vergleiche mit Naltrexon auf Basis der verfügbaren Daten möglich seien, da die Studiencharakteristika und die Endpunkte eben auch vergleichbar seien, und dann – das ist ganz wichtig, weil das ja einer der zentralen Punkte ist –, dass die sehr kurzfristige Abstinenz in den Naltrexon-Studien nicht unmittelbar zu einem erheblich unterschiedlichen Risikoniveau des Alkoholkonsums führt. Die unterschiedlichen Therapieziele in den Studien werden deshalb eher zu einer Verzerrung zugunsten von Naltrexon und nicht zugunsten von Nalmefen führen. Das ist eine Aussage, über die wir auch diskutieren sollten. Einzelstellungnehmer sehen das auch so.

Demgegenüber wird aber auch vorgetragen, dass der Nutzen von Nalmefen gegenüber anderen Medikamenten nicht beurteilbar sei, da hier unterschiedliche Therapieziele verfolgt würden. Das sagt VfS.

Deshalb lautet meine ganz herzliche Bitte, vielleicht zunächst einmal an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und dann an die Praktiker, an die Stellungnehmer, diese unterschiedlichen Positionen hier noch einmal darzustellen, damit wir den Punkt von allen Seiten auf dem Tisch haben. Dann würden wir Fragen dazu stellen, und dann könnten wir uns noch kurz mit den Kosten beschäftigen. – Ich würde vorschlagen, die AkdÄ beginnt. Frau Professor Gundert-Remy.

**Frau Prof. Dr. Gundert-Remy (AkdÄ):** Vielen Dank, Herr Hecken, für die Möglichkeit, als AkdÄ hier eine Stellungnahme abzugeben. Wesentliche Punkte haben Sie schon in Ihren einführenden Bemerkungen adressiert. Ich will diese aufgreifen und sagen, dass in der Tat gegenüber anderen auf dem deutschen Markt befindlichen Arzneimitteln das Behandlungsziel einer Therapie mit Nalmefen eben nicht die Aufrechterhaltung einer Abstinenz bzw. Reduktion eines Rückfallrisikos ist, sondern die Reduktion der Alkoholaufnahme. Das war ein Punkt, über den wir intern sehr stark diskutiert haben, also darüber, inwiefern das einen Nutzen darstellt. Sie hatten gesagt, dass es hier ja anerkannt ist; deswegen will ich das nicht vertiefen.

Wir haben natürlich auch gesehen, dass die Studien, die vorgelegt worden sind, keine Head-to-Head-Studien sind, sondern dass über indirekte Vergleiche der Zusatznutzen von Nalmefen dargestellt werden sollte und musste. Das ist, wie wir alle wissen, immer ein sehr schwieriges Unterfangen, einfach deswegen, weil die Studien ja nicht so angelegt worden sind, dass man vergleichbare Patientenpopulationen hat. Wir haben hier ja schon mehrfach darüber diskutiert, wie schwierig es sein kann, retrospektiv solche vergleichenden statistischen Ansätze zu finden. Im Endeffekt haben Sie unsere Stellungnahme schon zusammenfassend dargestellt. Aber ich würde gerne Herrn Professor Baethge die Gelegenheit geben, zu einzelnen Aspekten aus klinischer Sicht Stellung zu nehmen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ja, danke schön. – Herr Professor Baethge, bitte.

**Herr Prof. Dr. Baethge (AkdÄ):** Vielen Dank für die Gelegenheit, Stellung nehmen zu können. Zunächst einmal möchte ich sagen, dass das grundsätzliche Ziel der Nalmefen-

Therapie von uns nicht infrage gestellt wird. Es gibt sicherlich eine Patientenpopulation, die für Nalmefen eine interessante Indikation böte. Das ist aus unserer Perspektive die Gruppe der Patienten, die trotz verschiedener und lege artis durchgeführter Abstinenztherapien nicht abstinent werden kann. Interessanterweise ist das aber nicht die Patientengruppe, die in den Studien untersucht wurde. Von daher schränkt sich aus der klinischen Perspektive der Arzneimittelkommission die Bedeutung von Nalmefen etwas ein.

Sie hatten bereits kurz referiert, warum wir denken, dass es berechtigt ist, die Vergleichbarkeit der Studien im indirekten Vergleich anzuzweifeln. Wir teilen hier die methodische Einschätzung des IQWiG. Ich darf vielleicht noch ergänzen, dass, wenn man sich die sehr enge Indikation, wie sie momentan für Nalmefen besteht, vor Augen führt, ein Zusatznutzen sehr unwahrscheinlich erscheint. Die Studien von Mann et al. und Gual et al. 2013 sind ja zwei der wesentlichen Zulassungsstudien gewesen. In diesen Studien wird auf eine Arbeit von Herrn Rehm aus Dresden Bezug genommen, um abzuschätzen bzw. um sozusagen anzudeuten, dass eine Trinkmengenreduktion zu einem Benefit auf Seiten der Patienten führt. Wenn man aber diese Daten aus der Rehm-Studie tatsächlich zugrunde legt, um selber eine Abschätzung in Bezug auf die Mortalität zu versuchen, dann sieht man, dass bei lebenslanger Einnahme von Nalmefen und unter der Voraussetzung, dass die Patienten vorher gar nicht getrunken haben, was nicht der Fall ist – sie haben ja schon, bevor sie in die Studie gegangen sind, zehn Jahre getrunken –, 104 Patienten Nalmefen einnehmen müssten, damit ein Leben gerettet wird. Da sich aber die Indikation auf drei bis sechs Monate beschränkt, ist aus unserer Perspektive der Zusatznutzen als vernachlässigbar einzuschätzen.

Insgesamt sagen wir: Wir denken, die Naltrexon-Studien sind nicht vergleichbar. Wir haben die Befürchtung, dass die Auswahl der Studien durch den pharmazeutischen Unternehmer in seinem Dossier unvollständig ist und gegenüber Placebo erfolgreichere Naltrexon-unterstützende Therapien wie CBT, also kognitive Verhaltenstherapie, nicht berücksichtigt werden, dass die Intention-to-Treat-Analyse – dass verstehen wir nicht genau, ob das so ist – die Nalmefen-Studien bevorteilt, da die Nalmefen-Samples anders als die Naltrexon-Samples bereits eine Vorauswahl responsiver Patienten repräsentieren und auch die Vergleiche im Dossier selbst, wenn man die in den Zulassungsstudien angegebenen Hauptendpunkte zugrunde legt, in drei von vier Fällen keine signifikanten Unterschiede ergeben haben, und dass – abschließend – eben auch die vom pharmazeutischen Unternehmer postulierten Effekte, wenn überhaupt, auf vernachlässigbare Effekte in der Kürze der Zeit hindeuten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kiefer, Sie haben das anders gesehen. Vielleicht gerade dazu, damit wir die Positionen auf dem Tisch haben.

**Herr Prof. Dr. Kiefer (DGPPN):** Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich darf für die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie eine Stellungnahme vortragen, die gemeinsam verfasst worden ist von Herrn Professor Gründer, der auch externer Sachverständiger für den IQWiG-Report war und das Referat Psychopharmakologie leitet, von Herrn Professor Meyer-Lindenberg, der Direktor des Zentralinstituts für seelische Gesundheit in Mannheim ist, von Herrn Professor Heinz, dem Lehrstuhlinhaber für Psychiatrie hier in Berlin, und von Frau Professor Havemann-Reinecke, die das Referat Sucht der DGPPN leitet.

Ganz wesentlich für uns als behandelnde Psychiater ist tatsächlich, diese große Gruppe von bisher unbehandelten Patienten, die über viele Jahre nicht berücksichtigt worden ist, in den therapeutischen Prozess hineinzubekommen. Das ist ein Prozess, den wir alle durchlaufen

haben; denn tatsächlich sind, wie im Bericht ja klar wird, 90 Prozent der Patienten bisher unbehandelt, da das primäre Ziel einer Abstinenz aus unserer Sicht zum Teil auch eine abschreckende Wirkung gehabt haben kann. Deswegen ist es notwendig, Patienten frühzeitig in den therapeutischen Prozess hineinzubekommen, der nicht primär abstinenzorientiert sein muss. Das muss nicht mit Medikamenten sein, aber wenn es im ersten Schritt nicht funktioniert, können Medikamente eine zusätzliche Hilfestellung sein. Das ist ein neuartiger therapeutischer Ansatz. Daher liegen Kriterien für einen direkten Vergleich mit anderen Substanzen nicht vor. Das bedingt eben diesen neuartigen Ansatz. Dennoch glauben wir, dass gerade die Studien zu Naltrexon – so hat es der G-BA auch vorgeschlagen – durchaus die Möglichkeit geben, hier einen indirekten Vergleich vorzunehmen.

Naltrexon wird in Deutschland, bedingt durch die alte Arzneimittel-Richtlinie, zwar immer noch hauptsächlich zur Abstinenzhaltung eingesetzt, aber es gibt viele internationale Studien, in denen trinkmengenreduzierende Outcome-Daten gesammelt worden sind. Deswegen glauben wir, dass es zwar schwierig ist, einen indirekten Vergleich vorzunehmen, dass aber, wenn man ihn vornehmen will, Naltrexon ein adäquater Komparator ist und man die vorliegenden Daten auch zu solch einem Vergleich nutzen kann.

Hauptkritikpunkte waren ja die unterschiedlichen Patientenpopulationen. Ein Aspekt war die Auswahl von Heavy Drinkern in den Nalmefen-Studien, also alkoholabhängigen Patienten, die einen Konsum von über 60 g pro Trinktag haben. Man muss sagen, dass sich diese Differenzierung „leicht erhöhter Konsum“, „mittelgradig erhöhter Konsum“ und „hochgradig erhöhter Konsum“ an den somatischen Alkoholfolgen wie bei der WHO orientiert ist. Dieser 60 g-Grenze pro Tag für Heavy Drinking entsprechen 0,6 l Wein. Das ist für einen alkoholabhängigen Patienten pro Tag keine sehr große Trinkmenge. Die Patienten, die wir in unserer Klinik behandeln, haben durchschnittliche Trinkmengen von 240 g pro Tag. Das erwähne ich nur, um das zu relativieren. Das ist nach WHO natürlich Hochkonsum in Bezug auf die körperlichen Folgen, die auftreten, wenn man regelmäßig trinkt, aber in einem alkoholabhängigen Kollektiv keine Spitze nach oben. Wir glauben, dass mit dem 60 g-Ziel keine sehr selektive Stichprobe erhoben worden ist.

Der zweite Faktor ist die Schwierigkeit, Patienten, die primär aus einer Abstinenz oder aus einer abstinenten Phase in ein Therapieprogramm gestartet sind, mit Patienten zu vergleichen, die primär trinkend in ein Programm starten. Das ist sicherlich eine Schwierigkeit. Ich denke, man muss darauf hinweisen, dass Abstinenz als Begriff nicht definiert ist. Es kann um einen abstinenten Tag gehen oder um eine längere abstinente Zeit. Also, das Abstinenzziel, das ja für uns bedeutet, einen alkoholabhängigen Patienten in eine langfristige Abstinenz hineinzubringen, ist eine andere Abstinenz als die Punktabstinenz, die vielen Alkoholabhängigen gelingt, indem sie mal ein, zwei, drei Tage nicht trinken. Deswegen sind Abstinenz bzw. abstinente Tage kein Kriterium für die Diagnose einer Alkoholabhängigkeit und auch kein Schweregradkriterium. Wir können nicht sagen, dass Patienten, die drei oder fünf abstinente Tage hinkriegen, im Vergleich zu Patienten, die so etwas nicht hinkriegen oder in den letzten Monaten nicht hingekriegt haben, weniger schwer abhängig sind.

Auch die Trinkmenge ist ja bekanntermaßen kein Kriterium für den Schweregrad der Abhängigkeit. Der Schweregrad der Abhängigkeit, also die Abhängigkeitsdiagnose, macht sich im Wesentlichen daran fest, dass Patienten trotz der negativen Folgen des Konsums ihren Konsum langfristig nicht verändern können, also dass er trotz negativer Folgen schwer reduzierbar bleibt.

Von daher sehen wir, dass die Schwierigkeiten, diese Patientengruppen zu unterscheiden, zwar vorliegen, aber vom IQWiG überbewertet worden sind, weil einzelne Tage der Abstinenz kein langfristiger Prädiktionsparameter für langfristige Abstinenz, also als Therapieziel,

sind. Einzelne Studien, die das untersuchen, zeigen eher einen gegenläufigen Effekt, indem festgestellt wird – diese Zitate sind im Bericht enthalten –: Patienten, die schon abstinent sind, haben eher eine Chance, längerfristig abstinent zu bleiben, als noch trinkende. – Aber das sind einzelne Studien, die in diese Richtung zeigen. Wenn man das neutral sieht, kann man sagen: Einzelne trinkfreie Tage sind kein Prädiktor für das Erreichen eines langfristigen Abstinenzziels.

Der dritte Punkt, der genannt worden ist, sind die psychosozialen Begleittherapien und die Differenzierungen, die da bei der Auswahl der Naltrexon-Studien vorgenommen worden sind. Das ist natürlich immer selektiv. Man muss sich fragen: Nimmt man alle Naltrexon-Studien als Vergleich oder die Studien, bei denen die begleitende psychosoziale Therapie vergleichbar ist? Bei den Naltrexon-Studien gibt es sehr deutliche Unterschiede: Mal ist Naltrexon mit einer manualisierten kognitiven Verhaltenstherapie kombiniert worden, mal mit psychosozialer Begleitung, oder es war noch undifferenzierter. Von daher finden wir es durchaus nachvollziehbar, dass man sagt: Wenn man Nalmefen-Studien mit einer manualisierten psychosozialen Therapie vergleichen will, dann sollte man das mit einer Naltrexon-Studie mit einer manualisierten psychosozialen Therapie vergleichen. Von daher ist diese Auswahl nachvollziehbar. Man kann es kritisieren; aber auch an anderen Selektionen hätte man – aus meiner Sicht sogar noch mehr – Kritikpunkte finden können. Ideal wäre eine Head-to-Head-Studie.

Wenn ich den IQWiG-Report lese, stellt sich mir allerdings noch eine Frage. Die Naltrexon-Studie, die aus meiner Sicht am besten vergleichbar ist, ist die Heinälä-Studie, in der ein As-needed-Naltrexon-Einsatz angewendet wurde. Sie ist aus diesem Grunde ausgeschlossen worden; es wird nämlich gesagt, der Naltrexon-Effekt könne unterbewertet worden sein, weil die Patienten nur in knapp unter 50 Prozent der Fälle Naltrexon eingenommen haben. Hier stellt sich die Frage: Wenn man einen direkten Vergleich von Naltrexon und Nalmefen vornehmen würde, macht man das nach den Therapieeinsatzkriterien von Naltrexon mit einem kontinuierlichen Konsum oder nach denen von Nalmefen? Wenn man die Substanzen vergleichen will, ist es auch wichtig, dass man den Einsatz der Substanzen aneinander anpasst. Zusammengefasst: Es gibt Schwierigkeiten, anhand der vorliegenden Studien einen indirekten Vergleich vorzunehmen. Wir halten aber die Auswahl der Studien durchaus für adäquat, weil die Patienten in den Naltrexon-Studien, auch wenn sie einzelne Abstinenztage als Vorbedingung für den Einschluss hatten, aus klinischer Sicht hinsichtlich des Schweregrads ihrer Abhängigkeit trotzdem vergleichbar sind. Wir sehen von daher auf der Basis der Daten, die vorliegen, die Analyse, die offensichtlich eine Überlegenheit von Nalmefen zeigt, als nachvollziehbar an.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kiefer. – Herr Mayer, bitte.

**Herr Dr. Mayer:** Ich habe eine Nachfrage an Herrn Kiefer. Wenn ich Sie richtig verstanden habe, haben Sie gesagt, dass es sehr schwer zu greifen ist, was unter Abstinenz zu verstehen ist, ob die trinkfreien Tage oder die Alkoholmenge irgendwie eine Relevanz haben bzw. wie Alkoholkonsum zu definieren ist. Wie ist dann aber letztendlich eine Trinkmengenreduktion als relevant zu definieren bzw. wie ist eine Quantifizierung möglich? Sie sagen, dass eigentlich nicht bei jedem die gleiche Menge relevant ist, um zu definieren, ob er alkoholabhängig ist, und auch, dass die Mengen in der Realität viel höher sind. Wenn man die Reduktion im Trend als relevant ansieht, wie kann man da irgendetwas quantifizieren? Welche Trinkmenge ist denn dann relevant? Es müsste ja ein individuelles Responsekriterium erfüllt werden, das bei jedem Patienten, der eine bestimmte Ausgangslage hat, als relevant anzusehen ist.

**Herr Prof. Dr. Kiefer (DGPPN):** Patienten, die mit abstinenten Tagen in eine Therapie starten, sind in aller Regel nicht durchgehend abstinent, sondern haben immer wieder Trinktage, aus denen sie wieder in eine Abstinenz hineinfließen. Man muss der Vorstellung widersprechen, dass ein alkoholabhängiger Patient, der einmal Alkohol trinkt, sofort wieder in einen durchgängigen Heavy-Drinking-Konsum hineinkommt. In der Regel ist das ein Prozess. Alkoholabhängige Patienten haben einen Trinkrückfall, den sie oft am nächsten Tag wieder beenden oder so beenden, dass sie die Menge an mehreren Tagen reduzieren. Von daher sind in den Naltrexon-Studien immer – auch wenn Patienten abstinent gestartet sind – Trinkmenge, Trinkhäufigkeit und Trinkumfang im Vergleich zu der Placebo-Bedingung erfasst worden. Das heißt, der Vergleich, der aus meiner Sicht sinnvoll ist, ist, Patienten in den Naltrexon-Studien daraufhin zu untersuchen, wie viel sie im Vergleich zu den Patienten in der Placebo-Gruppe konsumieren, und in den Nalmefen-Studien zu untersuchen, wie viel sie im Vergleich zu der Placebo-Gruppe konsumieren, und zwar unabhängig davon, ob sie aus einer Abstinenz oder einer Trinkphase gestartet sind. Nach wenigen Tagen ist die Voraussetzung ohnehin die gleiche; denn ein alkoholabhängiger Patient, der die Voraussetzung zur Studienteilnahme hat, drei oder vierzehn Tage abstinent zu sein, kann nicht dauerhaft abstinent sein; sonst bräuchte er ja gar keine Therapie. Das ist ein Sicherheitskriterium oder gegebenenfalls ein Standardisierungskriterium gewesen. Aber natürlich konsumieren die Patienten auch weiterhin Alkohol. Die Therapie hat dann primär das Ziel, die Abstinenz zu halten, eine Abstinenz zurückzugewinnen oder aber über eine Trinkmengenreduktion eine Verbesserung der klinischen Symptomatik zu erreichen. – Muss ich das noch ergänzen, oder ist das deutlich geworden?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Also aus meiner Sicht, ohne jetzt Herrn Mayer vorgehen zu wollen, ist die Frage nicht beantwortet worden. Er hat gesagt: Sie haben in Ihrem Statement dargestellt, dass es jenseits von allgemeinen Klassifikationen durchaus Unterschiede gibt, was jetzt 80 g, 240 g, 180 g Alkoholkonsum pro Tag angeht. Sie haben gesagt, dass verschiedene Parameter auch in einem Mix letztendlich nicht in einer schematischen Art und Weise aufaddiert werden können, dass man sagen kann – jetzt wirklich im klinischen Bild –: Der Patient ist ein schwerer Trinker oder ist ein mittelschwerer Trinker oder ist ein leichter Trinker. – Daraus abgeleitet, hat Herr Mayer die Frage gestellt: Welche Trinkmengenreduktion ist denn relevant? Kann man das abstrakt sagen? – Ich sage, man kann es angesichts dessen, was Sie vorgetragen haben, nicht abstrakt sagen, sondern es muss vom Gesamtzustand des jeweiligen Patienten abgeleitet werden. Der eine ist mit 80 g jenseits von Gut und Böse, der andere mit 240 g.

Seine Fragestellung war: Wie würden Sie die Relevanzschwelle definieren, die für uns ja ganz wichtig ist, um hier eine Nutzenbewertung vornehmen zu können? Kann man sie abstrahieren, oder ist sie jenseits der Fragestellung, in welchem der Arme man sich bewegt, für den einzelnen Patienten individuell zu definieren? – Ich bin einfach mal dazwischen gegangen, Herr Mayer. Ich glaube, das war das, was Sie nachfragen wollten.

(Herr Dr. Mayer nickt)

**Herr Prof. Dr. Kiefer (DGPPN):** Dann entschuldige ich mich, dass ich die Frage unvollständig verstanden habe, und gehe darauf gerne noch ein. Für uns als Behandler von Patienten ist die Reduzierung der klinischen Folgen des Alkoholkonsums ja führend als Therapieziel, das heißt Rückgang der somatischen, sozialen, psychischen Folgen. Die sind für uns therapierelevant; sie lassen sich nicht an einzelnen Grammzahlen deutlich machen, sondern sind

tatsächlich im Verlauf der Erkrankung zu erheben, und ein klinisch relevanter Effekt muss sich daran erweisen, dass psychosoziale Folgen reduziert sind.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Schnitker, bitte.

**Herr Dr. Schnitker (Institut für angewandte Statistik):** Es sind zwei Aspekte. Einmal ist es die Frage der Abstinenz, das heißt, wenn die Patienten als abstinenten Patienten in die Studie kommen, gilt eben als Rückschlag, als Relapse das Wiedererreichen einer bestimmten Schranke. Die ist von Studie zu Studie in den Naltrexon-Studien unterschiedlich. Als Standard könnten sechs Standarddrinks gelten. Die Standarddrinks sind in den Ländern unterschiedlich definiert, das sind Mengen, sagen wir mal, wie sechs Glas Bier oder sechs Glas Wein. Das wäre das, was man noch einem „Abstinenten“ gestatten würde. Das Überschreiten dieser Schranke ist dann ein Relapse.

Die Relapse-Raten liegen in diesen Studien – gemessen jetzt an Wochen – vielleicht nach zwei Wochen bei 50 bis 60 Prozent und nach drei Wochen wie auch nach vier Wochen bei 70 bis 80 Prozent. Dabei kann die psychosoziale Therapie einen Einfluss haben; sie verändert das nach oben oder unten. Das heißt also, wir haben es mit hohen Relapse-Raten zu tun, die Patienten trinken auch weiter, bleiben aber in der Studie; sie werden also nicht rausgenommen, die Studie wird nicht beendet – in der Regel jedenfalls nicht. Das heißt, man führt dann die Behandlung bis zu zwölf Wochen oder länger weiter.

Eine andere Frage ist die der relevanten Menge. Da ist vielleicht das zugrunde zu legen, was in den Studien zur Fallzahlschätzung verwendet worden ist. Da wird immer eine standardisierte Differenz gemacht. Es wird also die Menge, die man reduzieren soll, in Relation zur Standardabweichung gesetzt; und da sind in den Naltrexon-Studien standardisierte Differenzen von 0,5 durchaus an der Tagesordnung. Es gibt auch 0,4, die gemacht worden sind. Die, die 0,5 angeben, sind auf jeden Fall unterpowert. Das heißt, 0,5 ist schon ein anspruchsvolles Ziel; die mittlere Differenz ist da also die Hälfte der Streuung dieses Parameters. Das kann man dann umrechnen in Milliliter. Die Streuungen, die man hat – das kann man nachlesen –, sind unterschiedlich. Aber ein standardisiertes Maß von 0,5 ist schon viel. Ein standardisiertes Maß zwischen 0,3 und 0,4 ist das, was bei Nalmefen erreichbar ist. Das, was wir bei Naltrexon gesehen haben, sind standardisierte Differenzen in der mittleren Änderung, also standardisiert bezogen auf die Streuung von 0,15 l. Es gibt auch Situationen von 0,2, es gibt Situationen, wo bei Naltrexon auch weniger ist. Aber das sind so ungefähr die Mengen, die man hat, allerdings ist, wie gesagt, eine Anforderung an beide Präparate von 0,5 als standardisierte Veränderung für diese Indikation zu hoch angesetzt. Das wären irgendwelche zufälligen Subgruppen, in denen man einen solchen Effekt erzielen könnte.

Allerdings sollte man umgekehrt bedenken, gerade bei der Rezidiv- oder Relapse-Rate, dass diese Relapse-Schranke eine Schranke ist, die umgekehrt zum Einlass in diese Studie geführt hat. Das sind also oft die Schranken, die man mindestens in der Phase erwartet, bevor diese 14 Tage zwischen Screening und Randomisierung beginnen. Das heißt, in dieser Zeit vorher musste der Naltrexon- gleichermaßen wie der Nalmefen-Patient ein Alkoholiker gewesen sein mit einer ausgeprägten Alkoholmenge. Und diese Alkoholmenge war durch Schranken festgelegt, die in beiden Studien vergleichbar waren. Erst dann beginnen ja diese ominösen 14 Tage, wobei eine unterschiedliche Konditionierung der Patienten stattfindet: Einer bleibt auf einem hohen Level bzw. wird so selektiert, der andere kommt nur in die Studie, wenn er auf Null geht, das heißt, man hat dann wenigstens drei, vier oder fünf Tage keinen Alkohol. Das sind die, die für Naltrexon geeignet sind. Es ist eine Konditionierung von einer gleichen Ausgangsposition ausgehend. Das muss man wissen; das ist die Baseline.

Die Baseline ist das, was am Ende der eigentlichen Vorperiode – die dauert ja 30 bis 90 Tage in diesen Studien – der Level ist, auf den man das beziehen muss. Auf diesem Level wird die Reduktion des Alkohols berechnet, natürlich nicht auf dem Level bei Beginn der Therapie. Das wäre ja für Naltrexon-Studien unsinnig. Da ist ja der Level Null. Was soll denn da noch reduziert werden? Das wird ja so auch nicht gemacht.

Deswegen ist entscheidend, unter den Naltrexon-Studien die Studien zu finden, die wirklich von einem definierten Ausgangslevel ausgehen, und das waren die, die wir jetzt drin haben. Vom Ansatz her wären es sieben, aber davon haben zwei oder drei keine verwertbaren Parameter. Da ist also nichts gemessen worden, was man wirklich auswerten könnte. Da werden Grafiken gemacht oder so. Die waren jedenfalls nicht geeignet. Geeignet mit numerischen Angaben sind also vier Studien, und diese vier Studien sind herangezogen worden, um den Vergleich indirekt durchzuführen. Die Parameter sind völlig gleich definiert; da wird auch von gleichen Mengen ausgegangen. Der Naltrexon-Patient, der normalerweise in die Studie kommt, hat die Mengen derjenigen, die für Nalmefen selektiert wurden, auch erreicht; die Angaben bezogen sich nämlich nicht auf das Trinkrisiko der WHO, sondern es war in der Regel eine andere Standardisierung. Die haben dort mit Standarddrinks gearbeitet und dann einfach gesagt: So und so viele Standarddrinks sollte der Patient haben. – Das waren dann solche Angaben wie sechs oder sieben Drinks, wobei Frauen weniger haben durften.

Die Standardisierung umfasste echte Mengen, und die Trinkmenge pro Standarddrink kann man umrechnen. Ich will mich einfach einmal stur stellen und sagen, das haben die dann auch so gemacht. Da gibt es für die Länder unterschiedliche Definitionen der Standarddrinks. Besonders auffällig ist gewesen, dass Japan von einer hohen Zahl an Standarddrinks ausgeht; wo wir ungefähr 6 als Größenordnung haben, haben die Japaner 20. Allerdings sind japanische Patienten gar nicht in den Studien. Es entstand dadurch also kein Problem. Aber das sind diese Mengen; die Mengen sind auch numerisch vorhanden. Das sind also Angaben, die man umrechnen kann, zum Beispiel in Milliliter. Darum handelt es sich bei diesen Angaben.

Wichtig ist aber auch zu wissen, dass es die Abstinenz in den Naltrexon-Studien nicht in der Realität gibt. Bei den Naltrexon-Studien, die durchgeführt worden sind, ist es so zu verstehen: Du darfst oder musst abstinent sein, aber wehe, du bist zu lange abstinent. – Ein Patient, der über 10 Tage oder über 20 Tage abstinent gewesen ist, war für die Naltrexon-Studie schon nicht mehr geeignet, weil bei dem nämlich eben doch ein Bias zu befürchten ist, also dass der auch abstinent bleibt. Und wer vier Wochen als Alkoholiker nicht trinkt, der hat schon was geschafft. Dann ist man nicht geeignet für eine solche Prüfung.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Was mich ein bisschen schockiert hat, war Ihr erster Satz, wo Sie gesagt haben: Sechs Standarddrinks gelten als abstinent. – Ich habe immer gedacht, wenn du sechs Bier oder sechs Glas Wein am Tag trinkst und das noch in der regional typischen Standardgröße, was in Bayern ein halber Liter ist, dann wird man Säufer in Hochpotenz. Aber okay, darauf werden wir ja sicherlich am Ende noch eingehen können.

Ich habe jetzt eine Reihe von Wortmeldungen: Frau Teupen, Frau Müller, Herr von der Goltz, Herr Vervölgyi und Herr Kessel-Steffen. – Frau Teupen, bitte.

**Frau Teupen:** Wir hätten noch eine Frage zu der – das wird ja unterschiedlich bewertet – psychosozialen Begleitung, Unterstützung; es wird ja unterschiedlich benannt. Bei Naltrexon spricht man von einem umfassenden Therapieprogramm. Inwieweit haben sich denn die Studien hinsichtlich der psychosozialen Programme, die es gab, konkret unterschieden?

Daran würde sich auch gleich die Frage anschließen, ob das denn auch Auswirkungen auf die Verordnungsfähigkeit des Mittels hätte, also darauf, wer es letztendlich verordnen soll. Wäre es nicht sinnvoller, dies einen Facharzt machen zu lassen, um ein Gesamtkonzept gewährleisten zu können? Unter Nalmefen bekommen die Patienten ja irgendwann nach zehn Stunden keine Psychotherapie nach Psychotherapie-Richtlinie mehr; das ist dann ja ein Ausschlussgrund. Unter Naltrexon wäre es ja anders möglich. Vielleicht können Sie darauf noch einmal kurz eingehen.

**Herr Kessel-Steffen (Lundbeck):** Nalmefen als auch Naltrexon – und so hat es ja der G-BA bei der Festsetzung von Naltrexon als zVT festgelegt – müssen im Zusammenhang mit psychosozialer Intervention angeboten werden. Sie sprachen gerade von der Psychotherapie-Richtlinie. Gemäß dieser dürfen ja nur suchtmittelfreie Patienten mit Verhaltenstherapie oder Psychotherapie zulasten der GKV behandelt werden. Da unterscheiden sich ja gerade die Ansätze. Bei Nalmefen konsumieren die Patienten ja auch Alkohol. Deswegen ist genau diese psychosoziale Intervention keine Verhaltenstherapie,

(Frau Teupen: Richtig, genau!)

die zwingend gemäß der Psychotherapie-Richtlinie anzubieten ist.

Zu den Ärzten, die die Leistung erbringen oder erbringen können: Der G-BA hat ja bei der Bestimmung in der Arzneimittel-Richtlinie entsprechend geregelt, dass es bezüglich Alkoholabhängigkeit erfahrene Ärzte sein sollen. Wir haben etwa 500.000 GKV-versicherte Alkoholabhängige, die regelhaft ambulant diagnostiziert sind, die zum überwiegenden Teil in der hausärztlichen Versorgung diagnostiziert sind. Deren Ärzte können unter anderem auch diese Therapie initiieren. Das steht allerdings auch vor dem Hintergrund der zeitlichen Befristung: bis zu sechs Monate.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Frau Teupen?

**Frau Teupen:** Sie haben meine Frage nicht ganz beantwortet. Was ist denn konkret psychosoziale Unterstützung? Kennen das alle? Ist das standardisiert? Das war im Prinzip die Frage. Das wäre ja gut. Die Psychotherapie-Richtlinie ist ja eindeutig, greift aber nicht mehr. Was ist das andere dann? Das ist ja im Prinzip mit der Verordnung kombiniert.

**Herr Dr. von der Goltz (Lundbeck):** Das ist eine gute und nachvollziehbare Frage. Ich denke, man muss das so beantworten, dass die psychosoziale Unterstützung erst einmal ein Oberbegriff ist, der viele mögliche Ansätze zusammenfasst, die aber alle eine große gemeinsame Schnittmenge haben. Er umfasst, dass der Patient zusätzlich zu der Pharmakointervention eine motivationale Unterstützung erhält, dass auch regelmäßige Folgeuntersuchungen stattfinden, um zu überprüfen: „Reagiert der Patient auf die Behandlungsintervention? Was sind die Vorteile, was erlebt er, was hat sich verbessert, was könnte noch weiter verbessert werden, wie kann man ihn weiterhin noch stützen?“. Das ist im Grunde genommen auch sehr ähnlich zu anderen Pharmakotherapien, bei denen Patienten nicht einfach nur eine Tablette oder eine medikamentöse Therapie ausgehändigt bekommen, sondern darüber auch mit dem Arzt sprechen, die Therapie bewerten und sehen: „Was kann man verbessern, was habe ich schon erreicht und wo möchte ich hin?“. Das heißt, das kann durchaus auch von Nichtfachärzten angeboten, angewandt werden, und die tun das auch häufig, ohne dass man das nun gleich eine psychosoziale Unterstützung nennt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Ich ziehe angesichts der fortgeschrittenen Zeit zurück.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Dann Herr von der Goltz.

**Herr Dr. von der Goltz (Lundbeck):** Danke schön. – Ich würde gerne erst noch einmal auf die Frage von Herrn Mayer eingehen, was es individuell für den Patienten bedeutet, und würde erst einmal natürlich Herrn Kiefer zustimmen, dass es schwer ist, das an Zahlen festzumachen oder zu definieren.

Andererseits, um den Zahlen auch ein bisschen ein Bild zu geben, bedeutet es für einen Patienten natürlich sehr viel, wenn er in etwa eine Flasche Wein weniger am Tag trinkt. Das kann verschiedene Auswirkungen für den Patienten haben, das ist individuell, aber die Risikolevel, die von der WHO dazu festgelegt sind, bieten, auf epidemiologischen Daten basierend, Maße, wie viel Schaden oder auch Risiko, Schaden zu nehmen, reduziert werden kann. Für den Patienten selbst ist es sicherlich ein großer Unterschied, ob er zwei Flaschen Wein oder eine Flasche Wein am Tag trinkt, also ob er seinen Alkoholkonsum um die Hälfte reduziert. Das festzulegen, was es genau für ihn bedeutet, das muss – das stimmt – mit dem Patienten besprochen werden. Das muss man dann sehen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Vielleicht können Sie in die Frage, die Herr Vervölgyi jetzt stellen wird, eine kurze Replik auf das, was ich eingangs gesagt habe, einbeziehen: Wie erklären Sie sich die hohe Studienabbruchrate, die ja doch ins Auge springt, in dem hier in Rede stehenden relevanten Arm? – Herr Vervölgyi, bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich habe erst einmal eine Anmerkung zu dem, was Herr Schnitker eben gesagt hatte. Sie hatten gesagt, dass für die Studien der Ausgangswert relevant ist, das heißt der Wert, wenn der Patient zum ersten Mal in der Studie vorstellig wird, und nicht der Wert zur Randomisierung. Habe ich Sie richtig verstanden?

**Herr Dr. Schnitker (Institut für angewandte Statistik):** Nein, das ist nicht der erste Wert bei Vorstellung, sondern das ist der erste Wert bei Beginn der Eingangsphase. Es gibt eine Phase, bevor überhaupt diese Konditionierungsphase von 14 Tagen beginnt, die 30 bis 90 Tage dauert. Da wird ein Tagebuch geführt, in der Regel ein standardisiertes Tagebuch. Da wird immer wöchentlich rückwirkend oder über eine gewisse Periode rückwirkend gesagt, wie viel man getrunken hat, und diese Zahlen werden erfasst. Das ist die Basis, also der Basiswert vor der eigentlichen Screeningperiode zu Studienbeginn.

Die Screeningperiode wird dann bei Naltrexon verwendet, um – bei Nalmefen ist ja die Situation gewesen, dass Patienten mit hohem Alkoholkonsum selektiert wurden – geeignete Patienten zu finden, die in der Regel – ich sage einmal – für drei oder fünf Tage auf Null gehen. Es gab dabei noch andere Bedingungen, aber die entsprechenden Studien sind gar nicht in die Auswertung gekommen, die wir jetzt gemacht haben. Das sind also sogenannte kurzfristige Abstinenzzeiten von wenigen Tagen.

Der Ausgangswert ist das Ende der Eingangsperiode, also nicht der Wert, wo jemand das erste Mal vorstellig wurde, sondern der Patient musste erst einmal hinreichend lange seine Tagebücher führen und ausfüllen. Ich würde sagen, ein Standardwert wäre, 30 Tage/einen Monat lang vorher zu beobachten, und das wird dann zur Baseline gemacht. Bei Nalmefen wird es genauso gemacht. Es ist also auch da so, dass es nicht ein punktueller Wert war. Der Wert, der festgestellt wurde, wurde vielmehr über eine Periode festgestellt, bezieht sich also nicht nur auf einen Tag.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Genau. Darauf wollte ich aber gar nicht hinaus, sondern es geht darum, dass dann zur Randomisierung bei Nalmefen genau die Patienten eingeschlossen wurden, die auf einem hohen Trinkniveau sind, und bei Naltrexon genau die Patienten herausgenommen wurden, die im Abstinenzniveau sind. In der Studie von Balldin zum Beispiel sind es 14 bis 28 aufeinanderfolgende Tage. Man muss sich also überlegen, ob ein hohes Trinkniveau im Vergleich zu 14 bis 28 Tagen Abstinenz das Gleiche ist, wenn ich eine randomisierte Studie mache, bei der alle Patienten das gleiche Ausgangsniveau haben, aber zur Randomisierung in der einen Studie die genommen werden, die viel trinken, und im anderen Studienarm die, die gar nicht mehr trinken. Man müsste sich überlegen, ob das als relevante Evidenz angesehen werden kann.

Ich habe aber noch eine Frage an den Hersteller, und zwar in Bezug auf das Dossier, was Sie bei NICE eingereicht haben. Auch da haben Sie versucht, zur Bewertung von Nalmefen einen indirekten Vergleich gegenüber Naltrexon durchzuführen, und haben auch da eine systematische Literaturrecherche gemacht, die eigentlich, wenn man sich die Ein/Aus-Kriterien anguckt, breiter angelegt ist als die für das Dossier in diesem Verfahren, nämlich keine Einschränkung auf doppelblinde Studien und auch keine Einschränkungen hinsichtlich der Studiendauer zum Beispiel. Da haben Sie aber nur drei relevante Studien identifiziert. So wundert es mich doch sehr, dass hier eine sehr große Diskrepanz ist. Die Studie von Heinälä hatten Sie zum Beispiel eingeschlossen, die anderen sechs dagegen wiederum nicht. Ich möchte doch gerne wissen, wie diese Diskrepanz zustande kommen kann.

(Herr Dr. Schnitker (Institut für angewandte Statistik): Diskrepanz? – Da ist keine Diskrepanz!)

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Entschuldigung, Herr Schnitker. Wir haben jetzt hier eine Wortmeldung vom pU. Der ist zuerst dran. Wir nehmen Sie gerne auf die Wortmeldeliste, aber gefragt war der pharmazeutische Unternehmer. – Bitte schön.

**Herr Kessel-Steffen (Lundbeck):** Im Hinblick auf die Bewertung oder die Einreichung bei NICE. Sie haben es selber gesagt: Es gibt einen Algorithmus gemäß NICE und einen gemäß G-BA, wie Literatur zu suchen ist. Gemäß des NICE-Algorithmus sind drei Studien gefunden worden, gemäß des Algorithmus des G-BA sieben. Eine einzige ist nach beiden Algorithmen gefunden worden. Das ist die Studie von Heinälä, und diese hat Studienendpunktdaten, die verwendet werden können. Deswegen ist sicherlich ein indirekter Vergleich nur basierend unter anderem auf dieser Studie nicht darstellbar.

Das Zweite ist – das ist sicherlich noch viel wesentlicher –, dass zwar NICE initial Naltrexon im Zusammenhang mit psychosozialer Intervention als Vergleichstherapie vorgeschlagen hat, dass man dann aber gesehen hat, dass Naltrexon in England gar nicht zur Behandlung von Patienten mit dem Ziel der Reduktion zugelassen ist und darüber hinaus auch in England kein Therapiestandard ist. Das hat bei NICE die Einbindung der Experten ergeben, woraufhin dann NICE Naltrexon als Vergleichstherapie zurückgezogen hat und Verhaltenstherapie entsprechend den englischen Rahmenbedingungen als Vergleichstherapie festgelegt hat.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Heißt das, aufgrund des anderen Algorithmus in England haben Sie die Studien gar nicht in Ihrer Recherche gefunden, oder, dass Sie die beim Screening dann aus-

selektiert haben? Denn bezogen auf die Ein/Aus-Kriterien, die Sie auch im NICE-Dossier gemacht haben, hätten die eigentlich nach Ihrer Logik miteinbezogen werden müssen.

**Herr Kessel-Steffen (Lundbeck):** Ich kann nur vom Suchalgorithmus gemäß des G-BA sprechen. Entsprechend diesem sind diese sieben Studien gefunden worden, die nachher auch in den indirekten Vergleich eingegangen sind.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend, Herr Friede.

**Herr Dr. Friede (Lundbeck):** Vielleicht noch einmal ergänzend und zurückkommend auf die Ausführung der AkdÄ, ob das eine unvollständige Recherche war: Es war ja genau der Ansatz, den Lundbeck hier durchgeführt hat, dass wir auf der einen Seite all diese Datenbanken und Studienregister checken, die in der Methodik des G-BA angegeben werden, ergänzt durch weitere Datenbanken, und auf der anderen Seite dadurch, dass man eben auch ein Handsearch zum Beispiel in Review-Artikeln gemacht hat, mehr oder vollständige Evidenz recherchiert hat. Insofern unterscheiden sich tatsächlich diese zwei methodischen Ansätze.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Kann vielleicht freundlicherwise noch jemand zwei, drei Takte zu der für mich auch exorbitant hohen Abbruchrate in der Studie sagen? Ich habe jetzt schon zweimal nachgefragt. – Bitte schön.

**Herr Dr. von der Goltz (Lundbeck):** Ich bin dankbar, dass ich etwas dazu sagen darf. Ich habe schon in Ihrem Eingangsstatement oder -kommentar vernommen, dass Sie darüber überrascht sind. Das kann ich gut verstehen. Wenn man sich Studien mit alkoholabhängigen Patienten anschaut, dann überrascht das nicht mehr. Denn hohe Abbruchraten sind durchaus üblich. Mit diesen Abbruchraten muss statistisch umgegangen werden, und das tut man auch. Das heißt, im Grunde genommen würde ich nicht zustimmen, dass das eine Überraschung ist. Vielmehr ist es etwas, das man in Studien mit alkoholabhängigen Patienten durchaus beobachtet. Dies liegt an der Erkrankung selbst, es kann an Nebenwirkungen liegen oder auch andere Gründe haben. Im Endeffekt ist die Rate, wenn man sich die Studiendauer anguckt und den Erfolg, dass über die Hälfte der Patienten die Studie zu Ende gebracht hat, als durchaus positiv zu bewerten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ich nehme das einfach einmal so zur Kenntnis, weil Sie ja auch verschiedene Ursachen oder verschiedene Kausalitäten hier in den Raum gestellt haben. Dass es mit Patienten, die alkoholabhängig sind, natürlich Probleme geben kann, ist klar. Nebenwirkungsprofile muss man sich aber auch anschauen, und für die Gesamtnutzenbewertung ist es natürlich auch ein relevanter Parameter, wenn 43 Prozent der Patientinnen und Patienten die Therapie abbrechen. Aber das sollen wir ja bewerten.

Jetzt haben wir Herrn Kessel-Steffen, dann Herrn Schnitker, Herrn Dierks, Herrn Vervölgyi und auch Frau Grell. Dann müssen wir uns noch über die Kosten unterhalten. – Herr Kessel-Steffen, bitte.

**Herr Kessel-Steffen (Lundbeck):** Danke. – Ich wollte nur noch ganz kurz etwas zur Stellungnahme der AkdÄ sagen. Sie haben sich ja einen relativ langen Therapiezeitraum angeschaut und sich überlegt, welche Effekte dort dargestellt werden. Aufgrund der Arzneimittel-Richtlinie, die diese Behandlung zulasten der GKV befristet, haben wir nur maximal sechs Monate angeschaut, sodass auch nur das Gegenstand des Zusatznutzens im Dossier war. Das wollte ich noch einmal kurz ansprechen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Herr Schnitker.

**Herr Dr. Schnitker (Institut für angewandte Statistik):** Es sind zwei unterschiedliche Methoden angewendet worden, um unter beiden Therapien solche Abbruchraten festzustellen. Bei Naltrexon ist der primäre Zielparameter ein Parameter, der mit dem Log-Rank-Test ausgewertet wird. Das ist ein Kaplan-Meier-Plot; bei dem gibt es im Grunde genommen keine Ausfallraten. Das heißt, die Patienten gehen raus, und wenn ein Patient sein Relapse erreicht hat, kommt er aus der Auswertung heraus und gilt nicht als Abbrecher.

Wenn man bei den Naltrexon-Raten die Patienten ansieht, die tatsächlich nach der Vorperiode Eingang gefunden haben und bis zu einem Endtag kommen, dann stellt man fest, dass dieser Endtag bei Naltrexon sehr oft nach 12 Wochen erreicht ist, während dieser Endtag bei Nalmefen nach 24 Wochen erreicht ist. Das spielt bei Alkoholkranken eine wesentliche Rolle. Es ist ein wesentlich größerer Zeitrahmen. Daraus resultiert auch die größere Zahl der Abbrüche. Aber primär gibt es bei Naltrexon wenige Abbrüche, weil alle Patienten, die nachbeobachtet werden können, nach dem Prinzip des Kaplan-Meier-Plots in die Auswertung kommen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Dierks, bitte.

**Herr Prof. Dr. Dierks (Lundbeck):** Ich wollte auf zwei rechtliche Dinge hinweisen. Der G-BA hat hier unter Zugrundelegung der Kriterien aus der Verfahrensordnung eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Zu diesen Kriterien gehört auch das gemeinsame Anwendungsgebiet. Er hat sechs Einschlusskriterien für die Patienten vorgegeben, die in einem solchen indirekten Vergleich zu berücksichtigen sind. Das hat der Hersteller auch gemacht. Von daher überrascht es, dass das IQWiG jetzt die Bewertung dieses indirekten Vergleichs abgelehnt hat mit Hinweis auf einen feingranulareren Maßstab der Auswertung bei den Patienten.

Ich bin der Ansicht, dass der indirekte Vergleich durchgeführt werden muss und dass dann das Ergebnis vor dem Hintergrund der unterschiedlichen Patientenpopulationen zu bewerten ist. Also die Frage ist nicht: „Sind die Studien vergleichbar?“, sondern die Frage ist: „Besteht hier eine hinreichende Identität der Studiendesigns, der Endpunkte und des Anwendungsgebiets?“. Das halte ich für gegeben. Deshalb denke ich, es ist ein Präzedenzfall, wenn das IQWiG hier ein vom G-BA vorgegebenes Vergleichsverfahren unter Hinweis auf Unterschiede in der Patientenpopulation ablehnt und die Bewertung nicht durchführt.

Hinsichtlich der Verordnungsmenge möchte ich darauf hinweisen, dass das DIMDI nach der Vorgabe der Reichdauer davon ausgeht, dass die Patienten im Einklang mit der Fachinformation und im Einklang mit dem, was wir in den klinischen Studien gesehen haben, circa jeden zweiten Tag eine Tablette einnehmen. Der Ausschuss ATC/DDD beim DIMDI hat als pluralistisch besetztes Gremium getagt. Unter Juristen würde ich sagen: Das ist ein im Voraus erstelltes Sachverständigengutachten. Wenn man davon abweichen möchte, braucht man gute Gründe. Da sehe ich eine rein theoretische Betrachtung, das könne zwischen 1 und 180 sein, nicht als ausreichend begründet an.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Im letzten Punkt bin ich geneigt, Ihnen ohne weitere Kommentierung ein Stück weit eine Richtigkeitsvermutung für Ihre Aussage zubilligen zu können.

Hinsichtlich des ersten Teils bedanke ich mich für den Hinweis auf unsere Verfahrensordnung und die gemachte Einschränkung, dass wir immer noch darüber diskutieren müssen,

ob das, was hier vom G-BA als zVT und als einzuschließende Patientenpopulationen festgesetzt worden ist, in adäquater Weise im konkreten Fall umgesetzt worden ist. Darüber diskutieren wir, Professor Dierks, und nicht über die Frage, was in unserer Verfahrensordnung steht. Was von uns als zVT festgelegt ist, ist dann am Ende auch für die Bewertungen des IQWiG ein Stück weit wegweisend. Insofern sehe ich den Präzedenzfall, den Sie hier skizzieren wollten, in diesem Falle nicht. Aber darauf weise ich nur hin, damit wir das im Protokoll nicht unwidersprochen stehen haben, so als wäre das eine Selbstverständlichkeit. Sie haben diese apodiktische Aussage ja selber zunächst eingeschränkt. Aber jeder Hinweis auf unsere Verfahrensordnung erfreut mich natürlich, weil das immer gut ist.  
Herr Vervölgyi, dann Herr Reimer und dann Frau Grell.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich möchte eine kleine Anmerkung zu der Recherche machen, von der Sie eben im Zusammenhang mit NICE gesprochen haben. Sie haben das darauf bezogen, dass Sie andere Datenbanken durchsucht hätten. Ich habe jetzt gerade ganz kurz in *Medline* gesucht und „Balldin 2003“ eingegeben. Diese Studie ist da natürlich gelistet. Von daher kann das nicht daran liegen, dass Sie unterschiedliche Datenbanken in den verschiedenen Verfahren durchsucht haben. Also muss es darüber hinaus andere Gründe geben, warum die Studien ausgeschlossen worden sind.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ich bitte das, wenn Sie wollen, kurz zu beantworten. Ich sage nur für mich persönlich jenseits der Reinheit der Methodenlehre: Wenn hier mehr Studien vorgelegt worden sind als beim NICE, dann hat das NICE Pech gehabt und wir haben mehr zu lesen und mehr Möglichkeiten, eine Evidenz daraus zu generieren. Es ist sicherlich eine interessante Frage. – Bitte schön, möchte jemand etwas dazu sagen?

**Herr Kessel-Steffen (Lundbeck):** Ich glaube, Sie haben gerade treffend zusammengeführt, worum es hier geht, nämlich um die Bewertung in Deutschland. Das ist mein Verständnis. Danke.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann Herr Reimer und dann Frau Grell.

**Herr Prof. Dr. Reimer (ZIS):** Ich wollte kurz auf Herrn Mayer rekurrieren. Er hatte nach der Relevanz der Trinkmengenreduktion und nach einer Mengenangabe gefragt. Ich möchte aus klinischer Sicht ergänzen, dass die frühe Erreichbarkeit der Patienten für uns sehr wichtig ist, weil wir die Patienten häufig erst nach 10, 15 Jahren in der Behandlung sehen. Hier ist es durch die Erweiterung des Therapieziels möglich, früher zu intervenieren. Im Weiteren ist es so, dass wir in der modernen Medizin eine partizipative Entscheidungsfindung haben, insbesondere auch hinsichtlich der Therapieziele. Auch dies würde durch eine derartige Intervention ermöglicht.

Sie hatten dann noch die Abbruchraten angesprochen. Die Alkoholabhängigkeit ist die psychische Erkrankung mit der höchsten Behandlungslücke. Nur 10 Prozent der Patienten befinden sich in spezifischer Behandlung. Daran sieht man, dass das Behandlungsziel nicht attraktiv ist. Insofern sind 43 Prozent Abbruchrate auf diesen Zeitraum wirklich nichts Ungewöhnliches.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Grell, bitte.

**Frau Dr. Grell:** Ich würde Lundbeck noch einmal bitten, mir zu helfen. Sie haben ja in der Stellungnahme auf Seite 15 eine Tabelle zur Vergleichbarkeit der Patientenpopulation und

zur Trinkmenge eingebracht. Sie geben da bei Balldin 81 bis 96 an. In der Studie ist ja in Tabelle 1 „Alcohol Consumption per Day“ in Gramm angegeben, und da findet sich für die CBT-Gruppe 81 bis 38 und für die SD-Gruppe 94 bis 41. Dann komme ich auf 43 bis 119 bzw. auf 53 bis 135. Da brauche ich noch mal Lesehilfe von Ihnen. Dann würde ich das gerne noch einen zweiten Punkt aufmachen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer gibt die Lesehilfe?

**Herr Dr. von der Goltz (Lundbeck):** Die Lesehilfe ist, dass ich im Moment keinen Computer vor mir habe und das so nicht nachvollziehen kann. Man wird diese Unterschiedlichkeit – wir schauen jetzt hier gerade in die Tabellen – wahrscheinlich erklären können. Ich kann das im Moment nicht. Ich weiß nicht, ob meine Kollegen dazu etwas sagen können.

**Frau Dr. Grell:** In der Stellungnahme von Ihnen haben Sie auf Seite 15 eine Tabelle, in der Sie die Alkoholmengen aufgeführt haben. Da haben Sie die verschiedenen Publikationen, die Sie zum indirekten Vergleich vorgelegt haben, soweit Trinkmengen enthalten sind – in etlichen Studien sind die gar nicht vorhanden –, aufgelistet. Bei Balldin geben Sie „Consumption per Day“ mit 81 bis 96 an. Balldin ist einer der wenigen, der auch ohne Umrechnung Daten angibt. Aber die matchen nicht das, was Sie in der Tabelle angegeben haben. Das muss ich einfach für mich entwirrt haben.

**Herr Dr. von der Goltz (Lundbeck):** Die Daten, die hier in der Tabelle angegeben sind – sie sind unten noch einmal beschrieben –, sind kalkuliert auf der Basis „Gramm per Trinktag“. Sie sagen, das hat Balldin in seiner Arbeit auch gemacht?

**Frau Dr. Grell:** Tabelle 1 in Balldin.

**Herr Dr. von der Goltz (Lundbeck):** Ich bin im Moment nicht ganz sicher, welchen Unterschied das machen würde. Wie gesagt, die methodische Herleitung kann ich im Moment jetzt hier ohne das Paper vor mir nicht beantworten. Ich kann nur sagen, dass das mehrfach durchgesehen wurde, auch von denjenigen, die nicht primär damit gearbeitet haben. Ich bin mir sicher, dass es dafür eine gute Erklärung gibt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Die Entwirrung kann man ja dann vielleicht später noch machen.

**Herr Dr. von der Goltz (Lundbeck):** Ich würde gerne eine Gegenfrage stellen: Was würde denn dieser Unterschied Ihrer Meinung nach für eine Bedeutung haben? Was wäre denn die klinische Auswirkung dieses Unterschieds?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Grell, bitte.

**Frau Dr. Grell:** Ich denke, es ist schon ein Riesenunterschied, ob ich von 40 ausgehe oder von 80, 90. Aber das ist die zweite Frage. Zuerst müssten ja die Daten stimmen.

Damit komme ich zu meiner zweiten Frage. Morris 2001 gibt Standarddrinks an. Sie haben gesagt, Sie rechnen sie mit 14 um. Er gibt 89 als Standarddrinks pro Woche an. Ich komme dann auf 178; Sie geben da 106 bis 127 an. Auch das verstehe ich nicht. Ich würde Sie einfach bitten, mir das zu erklären.

**Herr Dr. von der Goltz (Lundbeck):** Sie kommen auf – – Welches Maß nehmen Sie für einen Standarddrink?

**Frau Dr. Grell:** Das von Ihnen angenommene von 14. Ist doch relativ einfach, habe ich gedacht. Vielleicht denke ich aber zu einfach? Ich habe, wenn das pro Woche angegeben ist, die Anzahl mal 14 g genommen und dann durch 7 geteilt. Ist das falsch?

**Herr Dr. von der Goltz (Lundbeck):** Ich weiß, dass es die Unterscheidung pro Trinktag oder im Durchschnitt aller Tage gibt. Aber, wie gesagt, ich bin im Moment hier nicht ausgestattet, um das beantworten zu können.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Okay. Kann man ja noch prüfen und bei Bedarf nachlegen. Wir müssen jetzt mit Blick auf die sieben Anhörungen, die wir heute haben, zusehen, dass wir das irgendwie fokussieren. – Ich habe auf der Wortmeldeliste Herrn Friede.

**Herr Dr. Friede (Lundbeck):** Wir möchten noch einmal ganz kurz auf die Anfangsausführungen der AkdÄ eingehen, demzufolge ein vernachlässigbarer Effekt bei Nalmefen bzw. im Vergleich Nalmefen/Naltrexon zu beobachten ist. Dem widersprechen wir. Der Effekt von Nalmefen ist in Zulassungsstudien gezeigt worden. Deswegen gab es auch eine entsprechende Zulassung. Der Effekt ist in den Zulassungsstudien statistisch signifikant gewesen und klinisch relevant ausgedrückt anhand der Responderanalysen, die hier existieren. Hierzu wurden diverse unterschiedliche, von der EMA empfohlene Responderanalysen durchgeführt. Alle haben in dieselbe Richtung gezeigt, dass es eine Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Placebo gab. Insofern gehen wir unter Zugrundelegung dieser primären Variablen davon aus, dass wir hier sehr wohl einen Effekt sehen.

Der zweite Punkt – und der ist vielleicht wichtiger – ist: Hier in diesem Rahmen geht es um die Zusatznutzenbewertung, das heißt um den Vergleich Nalmefen gegenüber Naltrexon, auch wenn wir uns hier in den patientenrelevanten Endpunkten wie Trinkhäufigkeit, Trinkmenge und Alkoholkonsum die Ergebnisse anschauen. Vor allen Dingen beim Alkoholkonsum, dem Konvolut aus den beiden primären Endpunkten, sehen wir, dass auch hier der Effekt statistisch signifikant ist. Wir haben einen zehnfach höheren Effekt unter Nalmefen als unter Naltrexon. Insofern folgern wir daraus, dass das sehr wohl ein bedeutender Effekt ist. Dieser hat uns dann auch dazu veranlasst, zu sagen, dass wir hier einen beträchtlichen Zusatznutzen haben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ja, ganz herzlichen Dank. – Herr Baethge, bitte.

**Herr Prof. Dr. Baethge (AkdÄ):** Wenn ich für die AkdÄ kurz darauf eingehen darf. Es besteht ja überhaupt kein Zweifel, dass es einen Nutzen gegenüber Placebo gibt. Das ist ja, wie Sie sagten, die Grundlage für die Zulassung. Aber da darf man vielleicht die Zahlen, die vorhin so eingeworfen wurden, kurz in Relation setzen. Herr von der Goltz sagte, es bestehe ein Unterschied, ob ein Alkoholabhängiger eine oder zwei Flaschen Wein am Tag trinke. Das ist zweifellos richtig. Allerdings sind die von Ihnen in Ihren Studien gefundenen Trinkmengenreduktionen nicht mit einer Flasche Wein zu vergleichen, sondern bewegten sich zwischen 10 und 18 g. Das ist deutlich weniger, als sich in einer Flasche Wein befindet. Wenn man die etwas weniger günstigen Sensitivitätsanalysen, die Sie publiziert haben, zugrunde legt, dann sinkt die Trinkmengenreduktion auf 8 g. Das ist also deutlich weniger als eine Flasche Wein. Das ist das eine.

Das andere ist: Was den Zusatznutzen gegenüber Naltrexon angeht, ist es in der Tat sehr schwer, anhand der ja auch in diesem Zusammenhang als Surrogatparameter zu verstehenden Maße Trinkmenge und Trinktage tatsächlich den Nutzen zu bestimmen. Der pU hat meiner Meinung nach keine Daten vorgelegt, die darüber hinausgehen. Deswegen waren wir gezwungen, die von Ihnen in den Studien angegebenen Referenzen zu prüfen. Da kommen wir eben im Sinne der sehr kurzen Indikation – drei bis sechs Monate in der Bundesrepublik – tatsächlich auf einen vernachlässigungswerten Zusatznutzen in Bezug auf die Mortalität, wenn man davon ausgeht, dass, wie ich vorhin sagte, 104 Patienten ein Leben lang Nalmefen einnehmen müssten – ein Leben lang! – und vorher nicht hätten trinken dürfen, um zu erreichen, dass ein Leben gerettet wird. Wenn sich das auf drei bis sechs Monate bezöge, wäre das in der Tat ein Zusatznutzen; das würde ich angesichts des Endpunkts auch so sehen. Aber da es sich auf ein Leben bezieht, haben wir das in einer zweifellos subjektiven Einschätzung des Zusatznutzens für gering gehalten.

**Herr Dr. von der Goltz (Lundbeck):** Davon ausgehend, dass die Patienten sofort wieder auf alte Trinkmengen zurückfallen, nachdem sie die Behandlung beendet haben?

**Herr Prof. Dr. Baethge (AkdÄ):** Nein, Ihre Referenz Rehm et al. 2010 voraussetzend, Mortalitätsreduktion durch Trinkmengenreduktion, die von Ihnen in dem Dossier angegebene Trinkmengenreduktion zugrunde legend und dann auf ein ganzes Leben projiziert, macht das 104.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Jetzt haben wir noch Herrn Friede. Dann müssen wir einmal kurz die Kosten und die Patientenzahlen abhaken. Dann machen wir hier einen Cut, weil das jetzt auch irgendwie immer nur noch zu Kreisdiskussionen führt.

**Herr Dr. Friede (Lundbeck):** Ich wollte nur noch einmal darauf eingehen, was eben hinsichtlich der Surrogatdiskussion ausgeführt wurde. Die erscheint mir sehr wichtig, weil wir als patientenrelevante Endpunkte Morbiditätsdaten verwendet haben und diese Daten zur Trinkmenge und zur Trinkhäufigkeit genau die Parameter sind, die von der EMA zur Durchführung klinischer Studien in diesem Indikationsgebiet angewendet und empfohlen werden; das heißt, es sind valide Endpunkte.

Darüber hinaus wird natürlich thematisiert, dass wir im Rahmen der Dossiererstellung eine Validierung entsprechend der G-BA-Methodik durchgeführt haben. Hier haben wir für beide Endpunkte, sowohl für die schweren Trinktage als auch für die Trinkmenge, eine Validierung durchgeführt, wo wir die wahren Endpunkte CDI sowie Skalen wie die Trinkskala verwendet haben oder auch Leberenzyme. Hier haben wir sehr gute Korrelationen festgestellt, sodass wir daraus folgern: Die Endpunkte, die wir hier untersucht haben, sind nicht als Surrogatparameter zu bezeichnen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich frage jetzt nach den Patientenzahlen. Werden die vom pU angegebenen Patientenzahlen hier als robust angesehen, oder gibt es dazu Diskussionsbedarf? GKV? – Ist okay. Dann zur Menge: eine alle zwei Tage. – Herr Nell, bitte schön.

**Herr Dr. Nell:** Dazu habe ich eine kurze Rückfrage. Kann es nicht möglicherweise im Widerspruch zur DDD stehen? Sie sagen, jeden zweiten Tag. Die DDD ist meines Wissens 18.

**Herr Kessel-Steffen (Lundbeck):** Sie haben recht. Die DDD ist definiert mit 18 mg. Quelle der DDD ist normalerweise die WHO. Die WHO hat auch 18 mg festgelegt mit dem Zusatz: an Tagen, an denen eine Tablette eingenommen wird. Das heißt logisch, ich muss eine ganze Tablette einnehmen, sie ist nicht teilbar; das heißt, wenn ich eine Tablette einnehme, sind es 18 mg. Aber wenn ich keine einnehme, sind es 0. Auch in den Erläuterungen zum deutschen ATC steht entsprechend, dass ja die DDD nicht zwingend tatsächlich den therapeutischen Bedarf abbildet. Wir haben nun einmal, wenn man so will, die komfortable Lage, dass wir tatsächlich Evidenz auf dem höchsten Niveau haben und man das patientenindividuell untersuchen kann. Man kann hier wirklich in drei pivotalen Studien über die Zeiträume gemäß der Arzneimittel-Richtlinie die Einnahmefrequenzen messen bzw. bewerten und stellt fest: Sie sind etwas mehr als jeden zweiten Tag zwischen 58 bis 61 Prozent und damit weit von dieser theoretischen Annahme entfernt, wenn ich vorgreifen darf, die das IQWiG zugrunde gelegt hat: theoretisch an ausschließlich einem Tag im Behandlungszeitraum oder aber theoretisch an jedem Tag. Ich glaube, hier sind wirklich Daten zur Evidenz vorhanden, mit denen wir das berechnen können.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Okay, Herr Nell? – Dann Herr von der Goltz.

**Herr Dr. von der Goltz (Lundbeck):** Ich möchte gerne noch einmal auf den wesentlichen Kommentar von Frau Grell eingehen, dass wir mit nicht korrekten Zahlen arbeiten. Ich habe jetzt noch einmal in die Tabelle der Arbeit von Balldin geschaut – da können wir jetzt endlich gemeinsam reingucken – und sehe, dass, wenn es um den Alkoholkonsum pro Tag geht, was ein durchschnittlicher Wert ist, dieser auch in unserer Tabelle mit 81 bis 96 g pro Tag angegeben worden ist. Die Zahl, die Sie verwendet haben – nachvollziehbarerweise, ich kann verstehen, dass einen das durcheinanderbringen kann – ist der Alkoholkonsum per Trinktag. Das sind wesentliche Unterschiede, und das sind dann 148 bis 155. In den Nalme-fen-Studien ist das Maß Gramm pro Tag, was ein Durchschnittswert ist, und nicht Gramm pro Trinktag. Oder habe ich das immer noch nicht richtig verstanden?

**Frau Dr. Grell:** Dort steht plus/minus. Da steht 81 plus/minus 38, das heißt, es gibt diesen Range an. Und den Range haben Sie nicht genommen, sondern Sie haben dann den Range ohne plus/minus 38 genommen. Habe ich das richtig verstanden? Sie haben also nur 81 und 94 genommen, aber Sie geben 96 an. Deswegen habe ich das auch nicht verstanden.

**Herr Dr. von der Goltz (Lundbeck):** Aber das Plus/Minus ist die Standardabweichung. Das ist nicht der Range, das ist die Standardabweichung.

**Frau Dr. Grell:** Aber was haben Sie denn dann als Wert genommen? 96 gibt es ja auch nicht.

**Herr Dr. von der Goltz (Lundbeck):** Doch. Es gibt 96. Wir verlieren uns in Details. Ich sehe das auch an den Gesichtern des Restes der Runde. Aber ich wollte das trotzdem nicht so unkommentiert lassen. Ich meine, das ist die Standardabweichung und kein Range. Das ist ein Unterschied. Das passt. Sonst wäre es in dieser Tabelle auch nicht so dargestellt gelassen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wenn jetzt kein Widerspruch seitens der Bänke kommt, sehe ich hinsichtlich dieser Fragestellung, jedenfalls im Augenblick, keinen Tatbestand, der für das Ergebnis der Nutzenbewertung von solcher Relevanz ist.

(Herr Dr. Von der Goltz (Lundbeck): Da haben Sie Recht!)

– Nein. Ob ich Recht habe, das müssen andere beurteilen; denn es entscheiden ja die Bänke und nicht Sie.

Aber nur der guten Ordnung halber würde ich einfach vorschlagen, dass man versucht, nachdem wir die Nummer hier durch haben, das vor der Tür vielleicht noch zu klären, damit eben die methodischen Dinge dann auch zwischen den Beteiligten klar sind.

Ich habe noch eine Wortmeldung von Herrn Gerber-Grote. Ich nehme an, zu den Einnahmemengen. – Bitte schön.

**Herr Dr. Gerber-Grote:** Ich denke, man muss hier schon konsistent bleiben, auch über Dossiers hinweg. Auch andere Hersteller haben schon versucht, hier Studien vorzulegen, die sie selber durchgeführt haben, anhand derer sie dann eben eine Menge bestimmt haben, wo sie also gesagt haben, da fließt entweder Überleben mit ein oder eben auch Therapieadhärenz oder Einnahmetreue, wie auch immer Sie es nennen wollen. Ich denke, wir sind nach wie vor über alle Dossiers hinweg konsistent geblieben, und deswegen werden wir auch dabei bleiben. Zum Beispiel haben wir auch bei Erkrankungen, wo Kortikosteroide eben zwischen gar nicht und täglich eingenommen werden können, eine Spanne bestimmt, und die ist dann nun mal eben zwischen Null und voller Ausschöpfung, also maximal eine Tablette pro Tag. Deswegen halten wir das im Vergleich mit anderen Dossiers für konsistent und für richtig.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön für diese Klarstellung mit Blick auf die Methodik des IQWiG, die jetzt wieder Gegenäußerungen provoziert. – Herr Kessel-Steffen, bitte.

**Herr Kessel-Steffen (Lundbeck):** Ich möchte nur ganz kurz sagen: Wir haben hier die Situation, dass wir Evidenz haben. Wir sind raus aus dem Theoretischen, denn wir haben wirklich diese Zahlen vor uns liegen. Der Appell ist nichts anderes, als die vorhandene Evidenz zu verwenden.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön für diesen Hinweis, der ja auch unserem gesetzlichen Auftrag entspricht, auf der Basis bestverfügbarer Evidenz die Entscheidungen zu treffen.

Ich gucke in die Runde. Gibt es noch weitere Fragen? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann würde ich Ihnen kurz noch einmal Gelegenheit geben, aus Ihrer Sicht zusammenfassend Stellung zu nehmen und die heutige Anhörung zu reflektieren. So kurz wie möglich, ohne Ihnen das Wort abschneiden zu wollen, weil wir jetzt schon eine Dreiviertelstunde über die Zeit sind. – Danke schön.

**Herr Kessel-Steffen (Lundbeck):** Herzlichen Dank für das abschließende Wort. – Ich denke, es war eine sehr faire, offene Anhörung. Was sehr gut war: Es sind unterschiedliche Argumente vorgetragen worden; auch wir hatten Gelegenheit, unsere entsprechend vorzutragen. Ich sehe unsere Position jetzt nicht widerlegt. Von daher ist unsere Position nach wie vor, dass die identifizierten Studien vergleichbar sind, ein Vergleich durchgeführt werden kann und dieser Gegenstand des eingereichten Dossiers war. Das IQWiG hat draufgeschaut, ist zu seinem Urteil gekommen. Ich denke, der G-BA steht nun in der Verantwortung, sich ebenfalls mit den eingereichten Daten auseinanderzusetzen, den Zusatznutzen auf Basis des indirekten Vergleichs zu bewerten und das dementsprechend in seine Entscheidungsfindung mit eingehen zu lassen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank auch dafür, dass Sie hier waren, uns Rede und Antwort gestanden haben. In der Tat: Wir werden das jetzt zu gewichten und zu bewerten haben und dann entsprechend eine Entscheidung treffen.

Wir werden uns im Laufe des Jahres wahrscheinlich noch ein paar Mal sehen. Deshalb sage ich: Bis zum nächsten Mal!

Mir wäre wirklich daran gelegen, wenn man die Frage der Tabelle mit Frau Grell vielleicht doch noch klären könnte, weil ich das nicht so im Raum stehen lassen möchte. Ich will nur der Fairness halber die anderen nicht so lange vor der Tür stehen lassen, bis wir hier Tabellenkunde betrieben haben.

Danke schön, dass Sie da waren. Ich schliesse damit diese Anhörung.

Schluss der Anhörung: 11.46 Uhr



**Zu 1:**

Die Angabe zum Alkoholkonsum aus Balldin (2003) wurde der Tabelle 1 der Publikation entnommen. Diese Tabelle ist im Folgenden wiedergegeben:

**Table 1. Baseline Data on Demographic and Clinical Characteristics for Patients Treated With Either Naltrexone or Placebo in Combination With Either Cognitive Behavioral Therapy (CBT) or Supportive Therapy (ST)<sup>a</sup>**

| Variable  | Naltrexone   |             | Placebo      |             |
|---|--------------|-------------|--------------|-------------|
|   | CBT (n = 25) | ST (n = 21) | CBT (n = 30) | ST (n = 30) |
| Age (years)                                     | 50 ± 7       | 48 ± 8      | 50 ± 8       | 51 ± 8      |
| Men (%)   | 84           | 87          | 77           | 91          |
| Married/cohabited (%)                           | 60           | 48          | 53           | 53          |
| Education >9 years (%) <sup>b</sup>             | 88           | 85          | 77           | 88          |
| Employment (%)                                  | 80           | 85          | 73           | 72          |
| Days with heavy drinking (%)                    | 59 ± 19      | 57 ± 22     | 59 ± 23      | 61 ± 24     |
| Days with drinking (%)                          | 60 ± 22      | 60 ± 23     | 60 ± 23      | 66 ± 24     |
| Alcohol consumption per day (g)                 | 81 ± 38      | 94 ± 41     | 82 ± 49      | 96 ± 41     |
| Alcohol consumption per drinking day (g)        | 144 ± 104    | 150 ± 75    | 144 ± 71     | 155 ± 67    |
| GGT (units/liter) <sup>c</sup>                  | 25.9 ± 20.5  | 28.5 ± 17.6 | 28.2 ± 12.3  | 24.1 ± 12.0 |
| AST (microkatal) <sup>d</sup>                   | 0.59 ± 0.25  | 0.74 ± 0.05 | 0.52 ± 0.24  | 0.49 ± 0.23 |
| ALT (microkatal) <sup>d</sup>                   | 0.71 ± 0.54  | 0.83 ± 0.54 | 0.65 ± 0.35  | 0.62 ± 0.45 |
| GCT (microkatal) <sup>d</sup>                   | 1.24 ± 1.09  | 1.34 ± 1.12 | 2.02 ± 2.28  | 1.38 ± 1.54 |
| No. of symptoms for alcohol dependence (DSM-IV) | 5.7 ± 1.1    | 5.9 ± 1.1   | 5.9 ± 1.3    | 6.0 ± 1.1   |
| Craving score (OCDs)                            | 13.7 ± 8.2   | 16.3 ± 8.4  | 14.9 ± 8.9   | 14.8 ± 8.1  |
| Alcohol problem score (AS)                      | 0.52 ± 0.15  | 0.58 ± 0.16 | 0.57 ± 0.16  | 0.53 ± 0.17 |
| Psychiatric symptoms score (SCL-90)             | 0.29 ± 0.22  | 0.27 ± 0.25 | 0.27 ± 0.20  | 0.28 ± 0.20 |

GGT, gamma-glutamyltransferase; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; GCT, gamma-glutamyltransferase; OCDs, Obsessive Compulsive Drinking Scale; SCL-90, 90-item Symptom Checklist; ASI, Addiction Severity Index.

<sup>a</sup> Except as indicated, values are mean ± SD. Heavy drinking indicates five or more drinks per day for men and four for women; days with drinking indicates alcohol consumption irrespective of quantity.

<sup>b</sup> Upper laboratory limits for GGT are <37 units/liter for women and <25 units/liter for men, and for AST, ALT, and GCT they are 0.9, 0.9, and 1.2 microkatal/liter, respectively.

<sup>c</sup> Difference (p = 0.042) in favor of the CBT group; no difference was seen between medication groups.

Nach den Angaben in dieser Tabelle beträgt die Spanne des täglichen Alkoholkonsums (Alcohol consumption per day (g)) in den vier verschiedenen Therapiearmen 81-96g/Tag. Diese Angaben werden von der Lundbeck GmbH entsprechend in Tabelle 4 der Stellungnahme übernommen. Die Angaben in der Stellungnahme der Lundbeck GmbH sind demnach korrekt.

**Zu 2:**

Die in Tabelle 4 der Stellungnahme von Lundbeck aufgeführten kalkulierten Trinktage (HDD per month) basieren auf den jeweiligen nationalen Definitionen eines Standardgetränkes. Die Angabe eines Standardgetränkes mit 14g in Tabelle 4 der Stellungnahme basiert auf der Definition aus den USA und wurde lediglich bei US-Studien zur Berechnung des Alkoholkonsums verwendet. Für andere Länder existieren abweichende Angaben zur Definition eines Standardgetränkes. Die in Tabelle 4 der Stellungnahme aufgeführten klinischen Studien wurden in verschiedenen Ländern durchgeführt. Daher müssen für entsprechende Berechnungen der Trinktage aus dem Alkoholkonsum die national definierten Standarddrinks verwendet werden. Dieses Vorgehen wurde von Lundbeck angewendet. Die Angaben in Tabelle 4 sind daher korrekt.

## 2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



### **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2013-B-104 Nalmefen**

Stand: Dezember 2013

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Nalmefen

zur Reduktion des Alkoholkonsums bei erwachsenen Patienten mit Alkoholabhängigkeit, deren Alkoholkonsum sich auf einem hohen Risikoniveau befindet (DRL: drinking risk level), bei denen keine körperlichen Entzugerscheinungen vorliegen und für die keine sofortige Entgiftung erforderlich ist.

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

|   |   |
|---|---|
| <p>Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p> | <p><i>siehe Übersicht "II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet"</i></p>  |
| <p>Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</p>                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Psychotherapie<br/>Eine Psychotherapie kann gemäß der Psychotherapie-Richtlinie des G-BA (§ 22 Abs. 2) im Falle einer Abhängigkeit von psychotropen Substanzen nur beschränkt auf den Zustand der Suchtmittelfreiheit bzw. Abstinenz angewendet werden. Abweichend davon ist eine Anwendung der Psychotherapie bei Abhängigkeit von psychotropen Substanzen dann zulässig, wenn die Suchtmittelfreiheit beziehungsweise Abstinenz parallel zur ambulanten Psychotherapie bis zum Ende von maximal 10 Behandlungsstunden erreicht werden kann.</li> </ul>   |
| <p>Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen</p>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Verordnungseinschränkung nach Anlage III der AM-RL in Nummer 2 Mittel zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit,<br/>[...]<br/>b) ausgenommen zur Unterstützung der Reduktion des Alkoholkonsums bei alkoholkranken Patienten, die auf eine Abstinenztherapie hingeführt werden, für die aber entsprechende Therapiemöglichkeiten nicht zeitnah zur Verfügung stehen. Die Verordnung kann bis zu drei Monate erfolgen; in begründeten Ausnahmefällen kann die Verordnung um längstens weitere drei Monate verlängert werden. Die Einleitung darf nur durch in der Therapie der Alkoholabhängigkeit erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.</li> </ul> |
| <p>Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p>         | <p><i>siehe Recherche und Synopse der Evidenz</i></p>   |

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

| Wirkstoff<br>ATC-Code<br>Handelsname | Anwendungsgebiet<br>(Text aus Fachinformation)   |
|--------------------------------------|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel:         |  |
| Nalmefen<br>N07BB05<br>Selincro®     | <p>Selincro® wird zur Reduktion des Alkoholkonsums bei erwachsenen Patienten mit Alkoholabhängigkeit angewendet, deren Alkoholkonsum sich auf einem hohen Risikoniveau befindet (DRL: drinking risk level), bei denen keine körperlichen Entzugserscheinungen vorliegen und für die keine sofortige Entgiftung erforderlich ist.</p> <p>Selincro® sollte nur in Verbindung mit kontinuierlicher psychosozialer Unterstützung, die auf Therapieadhärenz und eine Reduktion des Alkoholkonsums zielt, verschrieben werden.</p> <p>Die Behandlung mit Selincro® sollte nur bei Patienten eingeleitet werden, deren Alkoholkonsum sich 2 Wochen nach einer initialen Untersuchung weiterhin auf einem hohen Risikoniveau befindet.</p> |
| Naltrexon<br>N07BB04<br>Adepend®     | <p>Adepend® 50mg Filmtabletten werden angewendet als Teil eines umfassenden Therapieprogramms gegen Alkoholabhängigkeit zur Reduktion des Rückfallrisikos, als unterstützende Behandlung in der Abstinenz und zur Minderung des Verlangens nach Alkohol.</p>   |

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

#### **Vorgang: 2013-B-104 Nalmefen**

Auftrag von: Abt. AM  
bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 11.12.2013

## Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zVT:

### Inhalt

|   |     |
|---|-----|
| <a href="#">Indikation für die Recherche bei Nalmefen (Selincro®):.....</a> | 165 |
| <a href="#">Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien: .....</a>                 | 165 |
| <a href="#">Systematische Recherche:.....</a>                               | 165 |
| <a href="#">Cochrane Reviews .....</a>                                      | 167 |
| <a href="#">Systematische Reviews .....</a>                                 | 175 |
| <a href="#">Leitlinien .....</a>  | 182 |
| <a href="#">Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:.....</a>       | 189 |
| <a href="#">Literatur: .....</a>  | 189 |

### Indikation für die Recherche bei Nalmefen (Selincro®):

Selincro® wird zur Reduktion des Alkoholkonsums bei erwachsenen Patienten mit Alkoholabhängigkeit angewendet, deren Alkoholkonsum sich auf einem hohen Risikoniveau befindet (DRL: drinking risk level), bei denen keine körperlichen Entzugserscheinungen vorliegen und für die keine sofortige Entgiftung erforderlich ist. Selincro® sollte nur in Verbindung mit kontinuierlicher psychosozialer Unterstützung, die auf Therapieadhärenz und eine Reduktion des Alkoholkonsums zielt, verschrieben werden. Die Behandlung mit Selincro® sollte nur bei Patienten eingeleitet werden, deren Alkoholkonsum sich 2 Wochen nach einer initialen Beurteilung weiterhin auf einem hohen Risikoniveau befindet.

### Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Naltrexon, Kurzinterventionen, psychosoziale Interventionen im stationären und ambulanten Setting

### Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Re-

duktion des Alkoholkonsums“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am **25.11.2013** abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, GIN, NGC, TRIP, DAHTA, NIHR HSC. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **438** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Es wurden **11** Quellen in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen.

## Abkürzungen

|          |   |
|----------|---|
| AWMF     | Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften |
| ÄZQ      | Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin                              |
| DAHTA    | Deutsche Agentur für Health Technology Assessment                           |
| G-BA     | Gemeinsamer Bundesausschuss   |
| GGT      | gamma-glutamyl transpeptidase   |
| GIN      | Guidelines International Network  |
| GoR      | Grade of recommendation   |
| GP       | General Practitioner  |
| IQWiG    | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen            |
| LoE      | Level of Evidence   |
| MD       | Mean differences  |
| NGC      | National Guideline Clearinghouse  |
| NHS CRD  | National Health Services Center for Reviews and Dissemination               |
| NICE     | National Institute for Health and Care Excellence                           |
| NIHR HSC | National Institute for Health Research Horizon Scanning Centre              |
| RD       | Risk difference   |
| RR       | Relatives Risiko  |
| SMD      | Standardized mean difference  |
| TRIP     | Turn Research into Practice Database  |

## Cochrane Reviews

|  |  |
|--|--|
| <p><b>Rösner et al.</b><br/>Opioid antagonists for alcohol dependence.<br/>Cochrane Database of Systematic Reviews <b>2010</b>; (12): CD001867</p> | <p>1. Fragestellung<br/>To determine the effectiveness and tolerability of <b>opioid antagonists</b> in the treatment of alcohol dependence.</p>   |
|  | <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> Individuals with alcohol dependence according to the criteria of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) or the International Statistical Classification of Diseases (ICD) irrespective of any other characteristics. Patient samples including both, patients with alcohol dependence and alcohol abuse, were only included if patients with alcohol dependence constituted the majority of the sample (&gt; 90%).</p> <p><u>Intervention:</u> naltrexone or nalmefene. A minimum of four weeks daily treatment was required to ensure an adequate implementation of the intervention.</p> <p><u>Komparator:</u> placebo or active control on drinking-related outcomes.</p> <p><u>Endpunkt:</u> primary: return to heavy drinking (as defined in the primary analysis), return to any drinking, drinking days. Secondary: heavy drinking days, consumed amount per drinking day, gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), side effects.</p> <p><u>Studiendesign:</u> Systematic review and meta-analysis of RCTs.</p> <p><u>Suchzeitraum</u> (Aktualität der Recherche): Up to January 2010.</p> <p><u>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten</u> (Gesamt): 50 (7793)</p> |
|  | <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Naltrexone versus placebo (RCTs: 40, patients: k.A.)</p> <p><u>Return to heavy drinking</u> (28 studies. Patients in intervention group: 2330, control group: 2103): statistically significant difference in favour of naltrexone RR 0.83 (95% CI 0.76 to 0.90), I<sup>2</sup>=61%.</p> <p><u>Return to any drinking</u> (27 studies. Patients in intervention group: 2561, control group: 2132): no significant difference RR 0.96 (95% CI 0.92 to 1.00), I<sup>2</sup>=28%.</p> <p><u>Reduction of drinking days</u> (26 studies. Patients in intervention group: 2045, control group: 1837): statistically significant difference in favour of naltrexone MD -3.89 (95% CI - 5.75 to -2.04), I<sup>2</sup>=94%.</p> <p><u>Reduction of heavy drinking days</u> (15 studies. Patients in intervention group: 868, control group: 847): statistically significant difference in favour of naltrexone MD -3.25 (95% CI -5.51 to -0.99), I<sup>2</sup>=81%.</p> <p><u>Consumed amount of alcohol on drinking days in grams</u> (16 studies.</p>  |

Patients in intervention group: 966, control group: 872): statistically significant difference in favour of naltrexone MD- 10.83 (95%CI -19.69 to -1.97),  $I^2=66\%$ .

Reduction of GGT (16 studies. Patients in intervention group: 839, control group: 806): statistically significant difference in favour of naltrexone MD - 10.37 (95% CI -18.99 to -1.75),  $I^2=61\%$ .

side effects: statistically significant difference in favour of Placebo in abdominal pain RD 0.08 (95%CI 0.04 to 0.11), decreased appetite RD 0.07 (95% CI 0.03 to 0.11), nausea RD 0.10 (95% CI 0.07 to 0.13), vomiting RD 0.07 (95% CI 0.04 to 0.09), daytime sleepiness RD 0.09 (95% CI 0.05 to 0.14), drowsiness RD 0.10 (95% CI 0.00 to 0.19), fatigue RD 0.05 (95%CI 0.01 to 0.09), insomnia RD 0.03 (95% CI 0.00 to 0.06), lethargy RD 0.13 (95% CI 0.04 to 0.23), somnolence RD 0.10 (95% CI 0.05 to 0.14), weakness RD 0.17 (95% CI 0.05 to 0.29), blurred vision RD 0.13 (95% CI 0.04 to 0.21), decreased libido RD 0.08 (95%CI 0.01 to 0.16), depression RD 0.04 (95% CI 0.00 to 0.08), dizziness RD 0.06 (95% CI 0.04 to 0.08), nightmares RD 0.10 (95%CI 0.04 to 0.16).

Serious side effects: no significant difference RD -0.02 (CI -0.05 to 0.00).

Dropping out due to adverse events: statistically significant difference in favour of Placebo RR 1.60; (95%CI 1.15 to 2.23).

Subgroup injectable naltrexone:

risk of any drinking: no statistically significant difference RR = 0.92 (95% CI 0.84 to 1.00); percentage of drinking days: statistically significant difference in favour of naltrexone MD - 8.54 (95% CI -15.77 to -1.31); side effects: statistically significant difference in favour of placebo in: decreased appetite, dizziness, fatigue, vomiting; Early drop-out due to side effects: statistically significant difference in favour of placebo 1.57 (95% CI 0.92 to 2.69).

Nalmefene versus placebo (3 RCTs, 396 patients) (Ergebnisse zum Ende der Gabe der Studienmedikation)

Return to heavy drinking (3 studies, 396 patients): no statistically significant difference (RR = 0.85; 95% CI 0.67 to 1.08),  $I^2=35\%$ .

Return to any drinking: no statistically significant difference (RR = 0.92; 95% CI 0.70 to 1.20).

Reduction of heavy drinking days: no statistically significant difference (MD = -4.70; 95% CI -12.38 to 2.98).

Amount of alcohol consumed per drinking day (2 studies, 126 patients):

|   |  |
|---|--|
|   | <p>no statistically significant difference (MD = -4.16; 95% CI -32.69 to 24.37), I<sup>2</sup>=52%.</p> <p><u>Side effects</u>: statistically significant difference in favour of Placebo in nausea (RD = 0.20; 95% CI 0.14 to 0.26), insomnia (RD = 0.12; 95% CI 0.05 to 0.19) dizziness (RD = 0.15; 95% CI 0.05 to 0.25).</p> <p><u>Drop out due to adverse events</u>: statistically significant difference in favour of Placebo (RR = 1.43; 95% CI 0.22 to 9.24).</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Naltrexone appears to be an effective and safe strategy in alcoholism treatment. Even though the sizes of treatment effects might appear moderate in their magnitudes, these should be valued against the background of the relapsing nature of alcoholism and the limited therapeutic options currently available for its treatment.</p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <p>Die Analysen zu Naltrexone versus acamprosate, Naltrexone versus apripiprazole, nefazodone or topiramate Naltrexone + acamprosate versus placebo, Naltrexone + acamprosate versus naltrexone, Naltrexone + ondansetron / sertraline versus placebo sind aufgrund des jeweiligen Zulassungsstatus nicht Gegenstand der vorliegenden Evidenzsynopse.</p>                                   |
| <p><b>Lobmaier et al.</b><br/>Sustained-Release Naltrexone For Opioid Dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews <b>2008</b>; (2): CD006140.</p> | <p>1. Fragestellung<br/>To evaluate the effectiveness of <b>sustained-release naltrexone</b> for opioid dependence and its adverse effects in different study populations.</p> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population</u>: Adults or adolescents with opioid dependence. Studies investigating naltrexone treatment for other conditions were excluded for effectiveness evaluation. For adverse effects evaluation only, any research on healthy participants and any research on treatment for other conditions than opioid dependence was included.</p> <p><u>Intervention</u>: Any use of sustained-release formulations (i.e. depot or implant) of naltrexone.</p> <p><u>Komparator</u>: any other pharmacological or psychosocial or no treatment.</p> <p><u>Endpunkt</u>: primary: Opioid use during and after treatment, treatment adherence, retention in treatment, adverse effects and severe AEs. Secondary: Use of illicit drugs other than opioids during and after treatment, criminal activity and incarceration, quality of life, mental health, duration of achieved therapeutic naltrexone blood levels</p> <p><u>Studiendesign</u>: To evaluate effectiveness only RCTs were included. To evaluate safety, any clinical trial reporting adverse effects was assessed.</p> |

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): up to November 2007.  
Anzahl eingeschlossene Studien: effectiveness: 1 RCT, Adverse effects: 17 reports. **Alcohol**: 6 reports (4 of those were RCTs).  
Hier nur Ergebnisse aus RCTs dargestellt.

### 3. Ergebnisdarstellung

High-dose naltrexone depot injections compared to placebo injection (2 RCTs, 30 + 414 patients)

Unerwünschte Ereignisse: no statistically significant differences in both studies in one or more adverse effects, severe adverse effects, injection site pain or discontinued treatment due to adverse effects.

Therapieunterbrechung: statistically significant difference in favour of control group, 414 participants, RR 2.11 (CI 1.15 to 3.88).

Low-dose naltrexone depot compared to placebo injection (3 RCTs, 624 + 20 + 333 patients)

Unerwünschte Ereignisse: no statistically significant differences in one or more adverse effect, discontinued due to adverse effects, injection site pain, injection site induration, injection site contusion, one or more injection site reaction, severe adverse effect.

In all 3 trials, pooled group differences of reporting any type of injection site related adverse effect (i.e. injection site pain, induration, contusion and one or more reaction) was statistically significant in favour of control group with pooled RR 1.18 (CI 1.02 to 1.36) (patients: 908 intervention group, 883 control group).

High-dose compared to low-dose naltrexone depot injections (1 RCT, 415 patients)

Therapieunterbrechung: statistically significant in favour of control, 415 participants, RR 2.12 (CI 1.02 to 3.22).

Unerwünschte Ereignisse: No statistically significant differences for reporting injection site pain and for reporting severe adverse effects.

### 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

There is insufficient evidence to evaluate the effectiveness of sustained-release naltrexone for treatment of opioid dependence.

For naltrexone injections, administration site-related adverse effects appear to be frequent, but of moderate intensity and time limited.

For a harm-benefit evaluation of naltrexone implants, more data on side effects and adverse events are needed.

Findings on supposedly naltrexone-related adverse effects revealed significant group differences for nausea, fatigue, vomiting, decreased appetite, dizziness and upper abdominal pain in alcohol dependent

|  |  |
|--|--|
|  | <p>patients (Garbutt 2005; Kranzler 2004, data not shown). These adverse effects seemed to occur in a dose-related fashion and most infrequently in the placebo group. Findings are consistent with side effects of oral naltrexone treatment described earlier (Martin 1973).</p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <p>Effekte ließen sich nach Angabe der Autoren nur aus einem RCT extrahieren. In diesem waren Patienten mit unterschiedlichen Opioidabhängigkeiten eingeschlossen. Daher werden diese Ergebnisse hier nicht aufgenommen.</p>  |
| <p><b>McQueen et al.</b><br/>Brief interventions for heavy alcohol users admitted to general hospital wards.<br/>Cochrane Database Syst Rev 2011; (8): CD005191.</p> | <p>1. Fragestellung<br/>To determine whether <b>brief interventions</b> reduce alcohol consumption and improve outcomes for heavy alcohol users admitted to general hospital inpatient units.</p> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> We considered trials that included adults and adolescents (people 16 years and older) admitted to general inpatient hospital care for any reason other than specifically for alcohol treatment, where inclusion criteria for the study identified participants as regularly consuming alcohol above the recommended safe weekly/ daily amounts for the country in which the study took place.</p> <p><u>Intervention:</u> brief interventions defined as a single session or up to three sessions involving an individual patient and health care practitioner comprising information and advice, often using counseling type skills to encourage a reduction in alcohol consumption and related problems.</p> <p><u>Komparator:</u> assessment only (screening) or treatment as usual.</p> <p><u>Endpunkt:</u> primary: alcohol consumption measured by self-report data or laboratory markers. Secondary: heavy drinking days, hospital re-admission rates, mortality rates, alcohol related injuries, quality of life (using standardised tools), reduction in sickness absence from work related tasks, reduction in adverse legal events as a consequence of alcohol, need for institutional care.</p> <p><u>Studiendesign:</u> Systematic review and meta-analysis of weighted mean differences (MD) of randomised controlled trials and controlled clinical trials which provided an appropriate control arm. All hospital inpatient units that were not identified as psychiatric or addiction services were included.</p> <p><u>Suchzeitraum</u> (Aktualität der Recherche): January 1966 to March 2011.<br/><u>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten</u> (Gesamt): 14 (n=4041).</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Mean alcohol consumption in grams per week</u> (8 studies, 2196 partici-</p> |

pants): statistically significant difference at six months follow up MD -69.43 (95% CI -128.14 to -10.72,  $I^2=68\%$  (4 Studien)) and at nine months follow up MD -182.88 (95% CI -360.00 to -5.76, 1 Studie) in favour of the brief intervention but no significant difference at one year follow up MD -33.62 (95% CI -82.27 to 15.03,  $I^2=0$ , 4 Studien). The result become not statistically significant in sensitivity analysis excluding the study with the highest risk of bias: MD -55.49 (95% CI -115.33 to 4.35).

Mean alcohol consumption per week (change scores from baseline) (3 studies, 1318 participants): no statistically significant difference.

Self-reports of alcohol consumption (3 studies, 603 participants): no statistically significant difference.

Laboratory markers (3 studies, 426 participants): no statistically significant difference.

Number of binges (1 studies, 341 participants): no statistically significant difference.

Heavy drinking episodes (days per week) (1 studies, 616 participants): statistically significant differences in favour of the brief intervention group at 3 month: MD -0.56 (95% CI -1.02 to -0.10); 4 month: MD -0.78 (95%CI -1.32 to -0.24); 12 month: MD -0.71 (95% CI -1.26 to -0.16).

Death (9 studies, 3256 participants): Significant difference at 6 months, RR 0.42 (95% CI 0.19 to 0.94,  $I^2=62\%$ , 4 Studien) and one year, RR 0.60 (95% CI 0.40 to 0.91,  $I^2=0\%$ , 7 Studien) with less deaths in the brief intervention groups than control groups; no statistical significant differences at three, four or nine months follow up.

Number of days hospitalised in previous 3 months (1 study, 616 participants): no statistical significant difference.

#### 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

The main results of this review indicate that there are benefits to delivering brief interventions to heavy alcohol users admitted to general hospital wards in terms of reduction in alcohol consumption and death rates. However, these findings are based on studies involving mainly male participants. Further research is required determine the optimal content and treatment exposure of brief interventions within general hospital settings and whether they are likely to be more successful in patients with certain characteristics.

#### 5. Hinweise durch FB Med

Die Population der Studie ist nicht eindeutig auf die Zielpopulation von Nalmefen übertragbar, da es sich nicht ausschließlich um alkoholab-

|  |  |
|--|--|
|  | hängige Patienten handelt. Der Anteil alkoholabhängiger Patienten in der Studienpopulation ist nicht angegeben.  |
| <b>Huibers et al.</b><br>Psychosocial interventions by general practitioners.<br>Cochrane Database of Systematic Reviews <b>2007</b> ; (3): CD003494 | 1. Fragestellung<br>To examine the effectiveness of <b>psychosocial interventions</b> by general practitioners by assessing the clinical outcomes and the methodological quality of selected studies.  |
|  | 2. Methodik<br><br><u>Population:</u> There were no restrictions on the type of participants in studies to be selected.<br><u>Intervention:</u> psychosocial intervention, with no restrictions on type of participant, type of disorder, problem or complaint, or type of psychosocial intervention. A GP-administered psychosocial intervention should meet the following criteria:<br>1) The intervention is explicitly delivered by a GP (or family physician or family doctor), although the GP intervention may be compared with a similar intervention administered by a different health professional. The GP can be the regular GP of patients or a research GP who is assigned to patients for the purpose of the study.<br>2) The intervention is a systematic treatment in which a psychological process is the central dynamic.<br>3) The intervention consists of a standardised number of at least two face-to-face contacts between patient and GP. Single session interventions are excluded, so that psychosocial interventions are distinguished from the brief psychosocial advice that is commonly given by GPs, but that cannot be accounted as a systematic treatment.<br><u>Komparator:</u> 'usual care' or another experimental intervention.<br><u>Endpunkt:</u> effectiveness of psychosocial interventions.<br><u>Studiendesign:</u> Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials (RCTs) controlled clinical trials (CCTs) and controlled patient preference trials (CPPTs) of psychosocial interventions delivered by general practitioners.<br>Suchzeitraum: Bis zum 20.10.2005.<br><u>Anzahl eingeschlossene Studien:</u> 10 (all psychosocial interventions), 2 alcohol reduction studies (one high-quality RCT, one low-quality CCT).<br>Es werden nur die Ergebnisse des RCT dargestellt. |
|  | 3. Ergebnisdarstellung<br><br>Intervention des RCT: The effects of a two session cognitive behavioural intervention (CBI) administered by one research GP were compared to a CBI by a nurse practitioner and one-session brief advice by one of 12 regular GPs.<br><br><u>Alkoholkonsum (Menge), alkoholbezogene Probleme:</u> no statistical significant differences at 12 month follow-up between the groups.  |
|  | 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren   |

|  |  |
|--|--|
|  | <ul style="list-style-type: none"><li>a. Limited evidence (level 3) that a cognitive behavioural intervention by a GP is no more effective than a cognitive behavioural intervention by a nurse practitioner or brief advice on alcohol consumption or alcohol-related problems.</li><li>b. Limited evidence (level 3) that a behavioural change programme is no more effective than brief advice, assessment of drinking behaviour only or follow-up measurement only on alcohol consumption or alcohol-related problems.</li></ul> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <p>Die Population der Studie ist nicht eindeutig auf die Zielpopulation von Nalmefen übertragbar, da es sich nicht ausschließlich um alkoholabhängige Patienten handelt. Der Anteil alkoholabhängiger Patienten in der Studienpopulation ist nicht angegeben.</p> |
|--|--|

## Systematische Reviews

|  |   |
|--|---|
| <p><b>Maisel et al.</b><br/>Meta-analysis of naltrexone and acamprosate for treating alcohol use disorders: when are these medications most helpful? Addiction 2012.</p> | <p>1. Fragestellung<br/>Relative efficacy of naltrexone and acamprosate given its presumed mechanism of action (reducing heavy drinking versus fostering abstinence).</p>   |
|  | <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> populations aged 18 years or older. Other study eligibility criteria included a focus on treating alcohol misuse/alcohol use disorder (excluding studies focusing on alcohol withdrawal, alcohol detoxification, alcohol challenges, etc.). Participants could not be in an in-patient setting for the entire time of medication treatment and follow-up period.</p> <p><u>Intervention:</u> naltrexone and acamprosate.</p> <p><u>Komparator:</u> placebo.</p> <p><u>Endpunkt:</u> maintenance of abstinence, heavy drinking outcomes aggregate (heavy drinking rate (five or more standard drinks per day for men and four or more standard drinks per day for women), percent days heavy drinking, time to first heavy drink, drinking quantity), craving.</p> <p><u>Studiendesign:</u> Systematic review and meta-analysis of RCTs.</p> <p><u>Suchzeitraum</u> (Aktualität der Recherche): 1970 to 2009.</p> <p><u>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten</u> (Naltrexon): 45 Studien, 5434 Patienten.</p> |
|  | <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Heavy drinking outcomes aggregate:</u> statistically significant difference in favour of naltrexon compared to placebo (Hedges' g: 0.19 CI 0.12; 0.25) within the time of intervention (<math>I^2 = 38.3\%</math>, <math>p = 0,005</math>).</p> <p><u>Follow-up:</u> naltrexone studies tended to have effect sizes for heavy drinking outcomes at the last follow-up point (<math>g = 0.135</math>, <math>n = 6</math>) that were slightly smaller compared with end-of-treatment (<math>g = 0.189</math>, <math>n = 39</math>).</p>   |
|  | <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>In treatment for alcohol use disorders, acamprosate has been found to be slightly more efficacious in promoting abstinence and naltrexone slightly more efficacious in reducing heavy drinking and craving. Detoxification before treatment or a longer period of required abstinence</p>  |

|  |  |
|--|--|
|  | <p>before treatment is associated with larger medication effects for acamprosate and naltrexone respectively.</p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <p>Es ist nicht klar, ob die Patienten alkoholabhängig waren. Einschlusskriterium war Alkoholmissbrauch ohne Definition der Intensität des Missbrauchs.</p>  |
| <p><b>Rosner et al.</b> Acampro-<br/>Acampro-<br/>sate sup-<br/>ports absti-<br/>nence, Nal-<br/>trexone pre-<br/>vents exces-<br/>sive drinking:<br/>evidence<br/>from a meta-<br/>analysis with<br/>unreported<br/>outcomes. J<br/>Psycho-<br/>pharmacol<br/>(Oxf) <b>2008</b>;<br/>22(1) 11-23.</p> | <p>1. Fragestellung<br/>Efficacy of naltrexone and acamprosate.</p>  |
|  | <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> Alcohol dependence had to be diagnosed by a standardized diagnostic system.<br/><u>Intervention:</u> naltrexone and acamprosate.<br/><u>Komparator:</u> placebo.<br/><u>Endpunkt:</u> return to any drinking, drinking frequency, gamma-glutamyl, transpeptidase, amount of alcohol consumed.<br/><u>Studiendesign:</u> Systematic review and meta-analysis of RCTs.<br/><u>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):</u> Up to 2004.<br/><u>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten:</u> Gesamt 41 RCTs, 7462 Patienten. Naltrexon: 20 RCTs, 2182 Patienten.</p>   |
|  | <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Return to heavy drinking</u> (18 RCTs, 2182 Patienten): statistically significant difference in favour of naltrexon (RR= 0.80; 95%CI 0.71 to 0.91), I<sup>2</sup>=65%. Subgroup of non-abstinent patients (15 RCTs, 1455 Patienten): statistically significant difference in favour of naltrexon (RR= 0.88; 95%CI 0.80 to 0.96), I<sup>2</sup>=56%.</p> <p><u>Drinking days per week</u> (5 RCTs, 1259 Patienten): statistically significant difference in favour of naltrexon (SMD = -0.14; 95%CI -0.25 to -0.03).</p> <p><u>Gamma-glutamyl transpeptidase</u> (6 RCTs, 675 Patienten): statistically significant difference in favour of naltrexon (SMD = -0.37; 95%CI -0.51 to -0.22).</p> <p><u>Amount of alcohol consumed</u> (11 RCTs, 1444 Patienten): no statistically significant difference (SMD = -0.89; 95%CI -1.88 to 0.10). No significant result maybe due to high heterogeneity.</p> |
|  | <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p>  |

|   |   |
|---|---|
|   | <p>Naltrexone was found to have a significant effect on the maintenance of abstinence as well as the prevention of heavy drinking. Acamprosate was shown only to support abstinence; it did not influence alcohol consumption after the first drink. When the efficacy profiles of the two drugs were compared, acamprosate was found to be more effective in preventing a lapse, whereas naltrexone was better in preventing a lapse from becoming a relapse. The superiority of either one drug over the other one cannot be determined as a general rule, it rather depends on the therapeutic target. Benefits in the treatment of alcohol dependence might be optimized by matching the efficacy profiles of specific antidipsotropics with the motivational status of alcohol-dependent patients.</p>   |
| <p><b>Government of South Australia.</b><br/>Pharmacotherapies for relapse prevention in alcohol dependence. (2nd edition). Stand: 2011. South Australia: Drug &amp; Alcohol Services <b>2001</b>. (Monography No. 26</p> | <p>1. Fragestellung<br/>Efficacy of pharmacotherapies prevention in alcohol dependence.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> Alcohol dependent.<br/><u>Intervention:</u> pharmacotherapies.<br/><u>Komparator:</u> placebo, other pharmacotherapies.<br/><u>Endpunkt:</u> retention in treatment, alcohol consumption, adverse events.<br/><u>Studiendesign:</u> Systematic review and meta-analysis of RCTs<br/><u>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):</u> k.A.<br/><u>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</u> overall: 56, naltrexone: 45. Patienten: k.A.</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Alcohol consumption per drinking day (oral naltrexon)</u> (16 trials, intervention group: 1123, control group: 933): statistically significant difference in favour of oral naltrexone compared to placebo (moderate evidence). MD -0.83, 95%CI -1.38, -0.28, p=0.003, I<sup>2</sup>=59%.</p> <p><u>Alcohol consumption per drinking day (depot or implant naltrexon)</u> (1 trial, intervention group: 25, control group: 5): statistically significant difference in favour of depot naltrexone compared to placebo (very low evidence). MD -2.2, 95%CI -3.19, -1.21, p&lt;0.001.</p> <p><u>Alcohol consumption per week (oral naltrexon)</u> (10 trials, intervention group: 595, control group: 574): no statisti-</p> |

|   |   |
|---|---|
|   | <p>cally significant difference between naltrexone and placebo. MD -1.80, 95%CI -3.86, 0.26, p=0.09, (low evidence). I<sup>2</sup>=63%.</p> <p><u>Days of heavy drinking (oral naltrexon)</u> (13 trials, intervention group: 714, control group: 714): statistically significant difference in favour of oral naltrexone compared to placebo (moderate evidence). MD -2.50, 95%CI -4.14, -0.85, p=0.003, I<sup>2</sup>=90%.</p> <p><u>GGT</u>: GGT or change in GGT are not significantly different in groups treated with opioid antagonists compared to placebo.</p> <p><u>Nausea and vomiting</u> (26 trials, intervention group: 2015, control group: 1797): statistically significant difference in favour of placebo compared to oral naltrexone (moderate evidence). RR 1.82, 95%CI 1.60, 2.07, p&lt;0.0001, I<sup>2</sup>=15%.</p> <p>AE are reflected in a greater likelihood of <u>dose reduction</u> compared to placebo (low evidence).</p> <p><u>Gastrointestinal symptoms</u>: slightly more likely in opioid antagonists but not statistically significant (moderate evidence).</p> <p><u>Neuropsychiatric symptoms</u> (23 trials, intervention group: 1592, control group: 1372): statistically significant difference in favour of placebo compared to naltrexone (moderate evidence). RR 1.20, 95%CI 1.00, 1.43, p=0.05, I<sup>2</sup>=47%.</p> |
|   | <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren<br/>Evidenz wurde folgendermaßen klassifiziert:</p> <div data-bbox="352 1559 810 1603" style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;">  Das Bild kann zurzeit nicht angezeigt werden. </div> <p>5. Hinweise durch FB Med<br/>Recherchestrategie ist unzureichend dargestellt.</p>  |
| <p><b>Kaner et al.</b><br/>The effectiveness of</p> | <p>1. Fragestellung<br/>Effectiveness of <b>brief interventions</b> in primary care</p>   |

|  |  |
|--|--|
| <p>brief alcohol interventions in primary care settings: a systematic review. Drug Alcohol Rev 2009; 28 (3): 301-23.</p> | <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> involving patients in primary care who were identified as heavy, problematic or excessive drinkers and who were not seeking alcohol treatment. Dependent users of alcohol were not the main focus of this review.</p> <p><u>Intervention:</u> brief interventions. Brief intervention could consist of up to five sessions of time-limited engagement with a patient in primary care which involved the provision of information, advice and/or counselling that was designed to achieve a reduction in alcohol consumption or alcohol-related problems.</p> <p><u>Komparator:</u> typically assessment only, treatment as usual and/or the delivery of written information.</p> <p><u>Endpunkt:</u> primary: quantity of alcohol consumed per week. Secondary: frequency and intensity of drinking, here 'drinking days', 'drinking sessions' and 'occasions, gammaglutamyl transferase (GGT) and mean corpuscular volume (MCV).</p> <p><u>Studiendesign:</u> Systematic review and meta-analysis of RCTs.</p> <p><u>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):</u> up to 2006.</p> <p><u>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</u> 29 unique trials (reported in 39 papers). 24 trials were administered in general practice-based primary care, 5 trials were carried out in accident and emergency departments. 5800 patients.</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Quantity of alcohol consumed per week</u> (16 trials. Patients: 5856): significant difference in favour of brief interventions after follow up of 1 year (MD -38 g, 95%CI: -54 to -23 g week). <math>I^2 = 58\%</math>.</p> <p><u>Intensity of drinking (heavy drinking days)</u> (9 trials): all trials showed difference in favour of brief interventions, 6 of those were statistically significant (keine Meta-Analyse).</p> <p><u>Binge drinking</u> (7 trials): 4 trials showed (risk difference = -11%, 95%CI: -19% to -3%) and 3 did not show significant difference in favour of brief interventions (keine Meta-Analyse).</p> <p><u>Number of drinking days per week</u> (3 trials): no significant difference. (keine Meta-Analyse).</p> |
|--|--|

|   |  |
|---|--|
|   | <p><u>Amount of alcohol consumed per drinking day (5 trials):</u> no significant difference. (keine Meta-Analyse).</p> <p><u>Laboratory indicators (5 Studien):</u> no significant difference. (keine Meta-Analyse).</p>   |
|   | <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Brief alcohol interventions are effective at reducing excessive drinking in primary care settings.</p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <p>Die Population der Studie ist nicht eindeutig auf die Zielpopulation von Nalmefen übertragbar, da es sich nicht ausschließlich um alkoholabhängige Patienten handelt. Der Anteil alkoholabhängiger Patienten in der Studienpopulation ist nicht angegeben.</p>  |
| <p><b>Riper H et al.</b> Curbing problem drinking with personalized-feedback interventions: a meta-analysis. Am J Prev Med <b>2009</b>; 36 (3): 247-55.</p> | <p>1. Fragestellung<br/>Effectiveness of brief, single-session <b>personalized-feedback</b> interventions without therapeutic guidance with maximum duration of 15 minutes per participant.</p> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> Problem drinkers.<br/><u>Intervention:</u> brief, single-session personalized-feedback.<br/><u>Komparator:</u> assessment only and no treatment, with wait-listing, and with a semi-placebo in the form of an alcohol-information brochure<br/><u>Endpunkt:</u> frequency, quantity of alcohol consumption as defined in the trials.<br/><u>Studiendesign:</u> Systematic review and meta-analysis of RCTs.<br/><u>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):</u> Up to 2008.<br/><u>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</u> 14 (n=3682)</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>Aggregate frequency and quantity of alcohol consumption (14 RCTs, 3682 Patienten):</u> significant difference in favour of personalized-feedback d 0.22 (95% CI 0.16 to 0.29, I<sup>2</sup>=0).</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>The use of single-session personalized-feedback interventions without therapeutic guidance appears to be a</p> |

viable and probably cost-effective option for reducing problem drinking in student and general populations.

5. Hinweise durch FB Med

Die Population der Studie ist nicht eindeutig auf die Zielpopulation von Nalmefen übertragbar, da es sich nicht ausschließlich um alkoholabhängige Patienten handelt. Der Anteil alkoholabhängiger Patienten in der Studienpopulation ist nicht angegeben. Eine Definition von problem drinkers liegt nicht vor.

## Leitlinien

|  |   |
|--|---|
| <p><b>Lingford-Hughes et al.</b> BAP updated guidelines: evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance abuse, harmful use, addiction and comorbidity: recommendations from BAP. Journal of Psychopharmacology <b>2012</b>; 0 (0): 1-54</p> | <p>Leitlinie der British Association for Psychopharmacology<br/>Fragestellung zu Alkohol: Preventing lapse and relapse, promoting and maintaining abstinence</p> <hr/> <p><b>Methodik</b></p> <p>Grundlage der Leitlinie: Systematischer Review nach RCTs und Meta-Analysen. Zusätzlich Konsensusprozess. Alle Aussagen sind mit Literaturstellen (Meta-Analysen oder RCTs) belegt. Methodik hinsichtlich der Berücksichtigung von RCTs nicht klar.</p> <p>Suchzeitraum: k.A.</p> <p><u>LoE:</u></p> <p>Categories of evidence for causal relationships and treatment</p> <p>Ia: evidence from meta-analysis of randomised controlled trials</p> <p>Ib: evidence from at least one randomised controlled trial</p> <p>IIa: evidence from at least one controlled study without randomisation</p> <p>IIb: evidence from at least one other type of quasi-experimental study</p> <p>III: evidence from non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies and case-control studies</p> <p>IV: evidence from expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities</p> <p>Proposed categories of evidence for observational relationships</p> <p>I: evidence from large representative population samples</p> <p>II: evidence from small, well-designed, but not necessarily representative samples</p> <p>III: evidence from non-representative surveys, case reports</p> <p>IV: evidence from expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities</p> <p><u>GoR:</u></p> <p>A: directly based on category I evidence</p> |
|--|---|

|  |  |
|--|--|
|  | <p>B: directly based on category II evidence or extrapolated recommendation from category I evidence</p> <p>C: directly based on category III evidence or extrapolated recommendation from category I or II evidence</p> <p>D: directly based on category IV evidence or extrapolated recommendation from category I, II or III evidence</p> <p>S: Standard of care</p>  |
|  | <p><b>Empfehlungen</b></p> <p>Acamprosate can be used to improve abstinence rates (A). It should be continued if the person starts drinking, since there is evidence that acamprosate reduces alcohol consumption (A), at least for a period to assess whether there is overall patient benefit attributable to acamprosate.</p> <p>Naltrexone can be used to reduce risk of lapse becoming a relapse, but there is less evidence to support its use in maintaining abstinence (A). Naltrexone may therefore be a better choice if someone is 'sampling' alcohol regularly but wishes to be abstinent.</p> <p>For acamprosate and naltrexone there is no consistent evidence to suggest which types of patient will respond, and relapse prevention medication should be offered to/considered for everyone who is alcohol dependent wanting to be abstinent (A).</p> <p>Disulfiram is effective if intake is witnessed. Disulfiram can be offered as a treatment option for patients who intend to maintain abstinence, and for whom there are no contraindications (B).</p> <p>Baclofen should be considered if a patient wants to be abstinent, has high levels of anxiety and has not benefited from or is unable to take acamprosate, naltrexone or disulfiram (C).</p> <p>SSRIs should be avoided, or used with caution in type 2 alcoholism (B).</p> <p><u>Reduktion versus Abstinenz</u></p> <p>For those with cirrhosis and decompensated liver failure any drinking, even small amounts, is likely to be harmful (Tilg and Day, 2007). Complete abstinence gives them the best chance of recovery so they should be encouraged towards abstinence, though reduced drinking may be acceptable as an intermediate treatment goal in developing</p> |

medicinal products for treatment of alcohol dependence (European Medicines Agency's guidelines, 2010). In addition, for those who have lost control of their drinking, reductions may be hard to achieve and maintain, so a period of abstinence is also generally advocated. For those that are unwilling or unable to become abstinent, reduced drinking may be an appropriate intermediate goal on the way to abstinence, although ideally clinical benefit should also be evident.

Due to naltrexone's proposed mechanism of action in reducing the pleasurable effects of alcohol, naltrexone has also been investigated in those who are still drinking. In addition, an alternative strategy to daily dosing is to use opioid antagonists in a targeted way, that is 'as needed', to reduce heavy drinking. In alcohol dependence, naltrexone taken only when craving is effective in maintaining reduced drinking (Heinälä et al., 2001) (1b). In male, but not female, heavy drinkers 'targeted' naltrexone taken when drinking was imminent, rather than daily naltrexone or placebo, reduced 'drinks per day' by almost 20% (Kranzler et al., 2009) (1b). With minimal psychosocial intervention, nalmefene (10 mg or 40 mg) taken prior to 'imminent drinking' has been shown to significantly reduce heavy drinking days, very heavy drinking days and total alcohol consumption (Karhuvaara et al., 2007) (1b).

#### Naltrexon

There have been several meta-analyses and systematic reviews which broadly have the same conclusion that oral naltrexone significantly reduces return to heavy drinking, probably by reducing 'lapse to relapse', but does not necessarily improve cumulative or continuous abstinence rates. The meta-analysis by NICE (2011a) (1a) revealed that compared with placebo, naltrexone significantly reduced relapse to heavy drinking (RR = 0.83, 95% CI = 0.75–0.91). A Cochrane review found naltrexone reduced the risk of heavy drinking to 83% of the risk in the placebo group RR = 0.83 (95% CI 0.76–0.90) and decreased drinking days by about 4%, MD -3.89 (95% CI -5.75 to -2.04 (Rösner et al., 2010b)) (1a). The most common side-effects are nausea and sedation (Rösner et al., 2010b) (1a).

Naltrexone can be used safely while someone is still drinking, but in trials for relapse prevention it is started soon after stopping drinking. It is not clear if there is an optimal length

|                                      |   |
|--------------------------------------|---|
|                                      | <p>of time; however, 6 months of treatment is reasonable, with stopping the medication if drinking persists for 4–6 weeks. Early studies of naltrexone suggest its beneficial effects did not persist for 14 or 16 weeks after stopping (Anton et al., 2001; O'Malley et al., 1996) (Ib). However, more recent evidence from the COMBINE study reported continued benefit persisting for up to a year (Donovan et al., 2008) (Ib).</p> <p><u>Acamprosate</u></p> <p>Reviews broadly come to the same conclusion that compared with placebo, acamprosate is moderately effective in increasing the amount of abstinence after detoxification; for example Rösner et al. (2010a) (Ia) report RR 0.86 (95% CI 0.81–0.91), and NICE CG115 (2011a) (Ia) report RR = 0.83 (95% CI = 0.77–0.88). The 'number needed to treat' (NNT) was calculated as 9–11 (e.g. Rösner et al., 2010a; Slattery et al., 2003) (Ia).</p> <p>Notably, later systematic reviews and meta-analyses report smaller effect sizes due to three reasonably sized recent negative studies conducted in the USA and Australia (COMBINE, Anton et al., 2006 (see below); Mason et al., 2006; Morley et al., 2006) (Ib). However, some of these studies included low-severity patients with few withdrawal symptoms, that is, patients who may be less likely to respond to acamprosate.</p> <p>While the most potent consistent effect of acamprosate is to improve abstinence, some but not all meta-analyses or reviews have found evidence that acamprosate can reduce 'heavy drinking' in patients who have relapsed (Chick et al., 2003; NICE 2011a) (Ia) as was also found for naltrexone by Rösner et al. (2010b) (Ia).</p> <p>The benefits of acamprosate in maintaining abstinence have been shown to persist for 3–12 months after stopping treatment, with a 9% lower risk to return to any drinking in patients who received acamprosate than those who received placebo (RR = 0.91; 95% CI 0.87–0.96) and a 9% higher continuous abstinence duration (MD 8.92; 95% CI 5.08–12.77; Rösner et al., 2010a) (Ia). The NNT for an additional prevention of drinking until the post-treatment evaluation was estimated at NNTB 12.5 (95% CI 9.09–25.00).</p> |
| <p><b>National Institute for</b></p> | <p>Leitlinie des National Institute for Health and Clinical Excellence zur Diagnose und Therapie des Alkoholmiss-</p>   |

|  |   |
|--|---|
| <b>Health and Clinical Excellence (NICE).</b> Alcohol-use disorders: Diagnosis, assessment and management of harmful drinking and alcohol dependence (CG115). Stand: Februar 2011. London: NICE, 2011. | brauchs und der Alkoholabhängigkeit   |
|  | <b>Methodik</b><br>Grundlage der Leitlinie: Systematischer Review und Meta-Analyse von RCTs. Bei fehlender Evidenz aus Literatur Expertenmeinungen über Konsensusprozesse. LoE und GoR werden nicht angegeben, statt dessen Metanalysen. Keine Angaben zur Heterogenität.<br>Suchzeitraum: 1993-2010  |
|  | <b>Ergebnisse/Empfehlungen</b><br><br><u>Interventions for harmful drinking and mild alcohol dependence</u><br><br>Offer a psychological intervention (such as cognitive behavioural therapies, behavioural therapies or social network and environment-based therapies) focused specifically on alcohol-related cognitions, behaviour, problems and social networks.<br><br>For harmful drinkers and people with mild alcohol dependence who have not responded to psychological interventions alone, or who have specifically requested a pharmacological intervention, consider offering acamprosate or oral naltrexone in combination with an individual psychological intervention (cognitive behavioural therapies, behavioural therapies or social network and environment-based therapies) or behavioural couples therapy.<br><br><u>Interventions for moderate and severe alcohol dependence after successful withdrawal</u><br><br>After a successful withdrawal for people with moderate and severe alcohol dependence, consider offering acamprosate or oral naltrexone <sup>71</sup> in combination with an individual psychological intervention (cognitive behavioural therapies, behavioural therapies or social network and environment-based therapies) focused specifically on alcohol misuse.<br><br>After a successful withdrawal for people with moderate and severe alcohol dependence, consider offering acamprosate or oral naltrexone in combination with behavioural couples therapy to service users who have a regular partner and whose partner is willing to partic- |

ipate in treatment.

Empfehlungen für moderate bis schwere Alkoholabhängigkeit werden nur nach Durchführung einer Entzugstherapie gegeben. Empfehlungen zur Reduktion liegen für diese Patientengruppe nicht vor.

### **Ergebnisse aus den Meta-Analysen zu Naltrexon**

Days of heavy drinking (trials: 7, participants: 797): statistically significant difference in favour of oral naltrexone compared to placebo (SMD = -0.43; 95% CI, -0.82 to -0.03).

Adverse events: statistically significant difference in favour of placebo compared to oral naltrexone.

Total drinks consumed (trials: 2, participants: 257): no statistically significant difference compared to placebo.

Drinks per drinking day (trials: 10, participants: 1639): statistically significant difference in favour of oral naltrexone compared to placebo (SMD = -0.28; 95% CI, -0.44 to -0.11).

### **Ergebnisse der Meta-Analysen zu psychologischen/psychosozialen Interventionen**

Motivational techniques (trials: 8, participants: 4209).

Quantity of alcohol consumed: Other therapies (namely CBT and TSF) were more effective than motivational techniques in reducing the quantity of alcohol consumed when assessed post-treatment.

Average drinks per day: statistically significant difference in favour of motivational techniques (SMD = -0.67; 95% CI, -1.20 to -0.15).

No statistically significant difference in other reduction related outcomes.

Clinical review protocol (12-step facilitation) (trials: 6, participants: 2556)

Amount of alcohol consumed: significant difference in favour of TSF compared to other active interventions at 6-month follow-up (SMD = -0.09; 95% CI, -0.17 to -0.00). No significant difference between groups was observed for any other follow-up points.

|  |  |
|--|--|
|  | <p>No statistically significant difference in other reduction related outcomes.</p> <p><u>Cognitive behavioural therapy (12-step facilitation) (trials: 20, participants: 3970)</u></p> <p><u>Number of days with heavy alcohol use (more than 4 drinks):</u> significant difference in favour of cognitive behavioural therapy compared to treatment as usual (SMD = -0.70; 95% CI, -1.30 to -0.11).</p> <p>No statistically significant difference in other reduction related outcomes and no difference compared to other active interventions.</p> |
|--|--|

## Detallierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library am 25.01.2013

| Suchschritt | Suchfrage  |
|-------------|--|
| #1          | MeSH descriptor: [Alcoholism] explode all trees  |
| #2          | MeSH descriptor: [Alcohol Drinking] explode all trees  |
| #3          | alcohol:ti,ab,kw (Word variations have been searched)  |
| #4          | consumption or abuse or dependence or drinking:ti,ab,kw (Word variations have been searched)                   |
| #5          | (#3) AND #4  |
| #6          | #1 or #2 or #5   |
| #7          | reduction or reduce or lower or lowering or reducing or decrease:ti,ab,kw (Word variations have been searched) |
| #8          | #6 and #7 from 2008 to 2013  |

MEDLINE (PubMed) am 25.11.2013

| Suchschritt | Suchfrage  |
|-------------|--|
| #1          | Search ("alcoholism"[MeSH Terms]) OR "alcohol drinking"[MeSH Terms]  |
| #2          | Search (((((alcoholism[Title/Abstract]) OR alcohol abuse[Title/Abstract]) OR alcohol dependence[Title/Abstract]) OR "alcohol drinking"[Title/Abstract]) OR "alcohol use disorder"[Title/Abstract]) OR "alcohol use disorders"[Title/Abstract] OR "alcohol consumption"[Title/Abstract] OR "alcohol use"[Title/Abstract])   |
| #3          | Search (#1) OR #2  |
| #4          | Search reduction[Title/Abstract] OR reduce[Title/Abstract] OR reducing[Title/Abstract] OR lower[Title/Abstract] OR lowering[Title/Abstract] OR decrease[Title/Abstract] OR cut down[Title/Abstract]  |
| #5          | Search (#3) AND #4   |
| #6          | (#5) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])   |
| #7          | Search ((((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR PubMed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR metaanaly*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract]))) |
| #8          | Search (#5) AND #7   |
| #9          | Search (#6) OR #8  |

| Suchschritt | Suchfrage   |
|-------------|---|
| #10         | Search (#9) AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2013/11/25"[PDAT]) |

MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 25.11.2013

| Suchschritt | Suchfrage  |
|-------------|--|
| #1          | Search ("alcoholism"[MeSH Terms]) OR "alcohol drinking"[MeSH Terms]  |
| #2          | Search (((((alcoholism[Title/Abstract]) OR alcohol abuse[Title/Abstract]) OR alcohol dependence[Title/Abstract]) OR "alcohol drinking"[Title/Abstract]) OR "alcohol use disorder"[Title/Abstract]) OR "alcohol use disorders"[Title/Abstract] OR "alcohol consumption"[Title/Abstract] OR "alcohol use"[Title/Abstract]) |
| #3          | Search (#1) OR #2  |
| #4          | Search reduction[Title/Abstract] OR reduce[Title/Abstract] OR reducing[Title/Abstract] OR lower[Title/Abstract] OR lowering[Title/Abstract] OR decrease[Title/Abstract] OR cut down[Title/Abstract]  |
| #5          | Search (#3) AND #4   |
| #6          | Search ((((((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title])  |
| #7          | Search (#5) AND #6   |
| #8          | Search (#7) AND ("2013/01/01"[PDAT] : "2013/11/25"[PDAT])  |

## Literatur:

**Government of South Australia.** Pharmacotherapies for relapse prevention in alcohol dependence. (2nd edition). Stand: 2011. South Australia: Drug & Alcohol Services 2001. Monography No. 26 .

**Huibers Marcus JH, Beurskens A, Bleijenberg G, van Schayck CP.** Psychosocial interventions by general practitioners. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007; (3): CD003494.

**Kaner EF, Dickinson HO, Beyer F, Pienaar E, Schlesinger C, Campbell F, Saunders JB, Burnand B, Heather N.** The effectiveness of brief alcohol interventions in primary care settings: a systematic review. Drug Alcohol Rev 2009; 28 (3): 301-23.

**Lingford-Hughes AR, Welch S, Peters L, Nutt DJ.** BAP updated guidelines: evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance abuse, harmful use, addiction and comorbidity: recommendations from BAP. J Psychopharmacol (Oxf) 2012; 1-54.

**Lobmaier P, Kornor H, Kunoe N, Bjørndal A.** Sustained-Release Naltrexone For Opioid Dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008; (2): CD006140.

**Maisel NC, Blodgett JC, Wilbourne PL, Humphreys K, Finney JW.** Meta-analysis of naltrexone and acamprosate for treating alcohol use disorders: when are these medications most helpful? Addiction 2013; 108 (2): 275-93.

**McQueen J, Howe TE, Allan L, Mains D, Hardy V.** Brief interventions for heavy alcohol users admitted to general hospital wards. Cochrane Database Syst Rev 2011; (8): CD005191.

**National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).** Alcohol-use disorders: Diagnosis, assessment and management of harmful drinking and alcohol dependence (CG115). Stand: Februar 2011. London: NICE, 2011.

**Riper H, van SA, Keuken M, Smit F, Schippers G, Cuijpers P .** Curbing problem drinking with personalized-feedback interventions: a meta-analysis. Am J Prev Med 2009; 36 (3): 247-55.

**Rösner S, Leucht S, Lehert P, Soyka M.** Acamprosate supports abstinence, Naltrexone prevents excessive drinking: evidence from a meta-analysis with unreported outcomes. J Psychopharmacol (Oxf) 2008; 22(1) 11-23.

**Rösner S, Hackl HA, Leucht S, Vecchi S, Srisurapanont M, Soyka M.** Opioid antagonists for alcohol dependence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010; (12): CD001867.