

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Nalmefen (Selincro<sup>®</sup>)*

Lundbeck GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 28.08.2014

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	26
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	30
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	38

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	11
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	12
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Effektmaße und dazugehörige Konfidenzintervalle der patientenrelevanten Endpunkte, die den Nutzen von Nalmefen im Vergleich zu Placebo belegen. Das Effektmaß wird als standardisierte Mittelwertdifferenz, Hedges' g, für die patientenrelevanten Endpunkte Trinkmenge, Trinkhäufigkeit und Alkoholkonsum dargestellt. ....	16
Tabelle 1-9: Effektmaße und dazugehörige Konfidenzintervalle der patientenrelevanten Endpunkte, die im Vergleich Nalmefen gegenüber Naltrexon zur Ableitung des Zusatznutzens verwendet werden. Das Effektmaß wird als standardisierte Mittelwertdifferenz, Hedges' g, für die patientenrelevanten Endpunkte Trinkmenge, Trinkhäufigkeit und Alkoholkonsum dargestellt. ....	18
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-11: Effektmaße der patientenrelevanten Endpunkte des indirekten Vergleichs Nalmefen vs. Naltrexon und Ableitung der Wahrscheinlichkeit sowie Ausmaß des Zusatznutzens. ....	21
Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	32
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	33
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	34
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	35

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle  
Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)..... 36

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALT	Alaninaminotransferase
AST	Aspartataminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CDT	Carbohydrate-Deficient Transferrin
DRL	Drinking Risk Level
EMA	European Medicines Agency
G	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
KI	Konfidenzintervall
Mio.	Million
Mrd.	Milliarde
NMF	Nalmefen
NTX	Naltrexon
PSUR	Periodic Safety Update Report
TAC	Total Alcohol Consumption
Tsd.	Tausend
UGT2B7	UDP-Glucuronosyltransferase-2B7
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentralnervensystem

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Lundbeck GmbH
<b>Anschrift:</b>	Ericusspitze 2, 20457 Hamburg

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

<b>Name:</b>	Markus Kessel
<b>Position:</b>	Leiter Market Access Management
<b>Adresse:</b>	Lundbeck GmbH Ericusspitze 2, 20457 Hamburg
<b>Telefon:</b>	Tel 040 23 64 91 30 Mobil 0172 45 48 12 8
<b>Fax:</b>	040 23 64 92 56
<b>E-Mail:</b>	plks@lundbeck.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	H. Lundbeck A/S
<b>Anschrift:</b>	Ottiliavej 9 DK-2500 Valby Dänemark



## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Nalmefen</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Selincro<sup>®</sup></b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>N07BB05</b>

*Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)*

Selincro<sup>®</sup> (Wirkstoff Nalmefen) ist das erste Arzneimittel, das ausschließlich zur Therapie mit dem Ziel der Reduktion des Alkoholkonsums entwickelt wurde und damit den Forderungen der medizinischen Fachwelt für diesen neuen und bedeutsamen Behandlungsansatz entspricht. Selincro<sup>®</sup> wurde bereits im Februar 2013 von der Europäischen Kommission zugelassen. Damit steht in Europa erstmalig eine medikamentöse Therapieoption für alkoholabhängige Patienten zur Verfügung, deren Alkoholkonsum auf mindestens hohem Risikoniveau ist und deren präferiertes Ziel die Reduktion des Alkoholkonsums ist.

Nalmefen ist als innovativer Opioid-Modulator eine neue pharmakotherapeutische Option in der Behandlung alkoholabhängiger Patienten. Es entfaltet seine Wirkung durch Modulation der in der Entstehung der Sucht beteiligten Opioid-Rezeptoren im ZNS. Nalmefen besitzt antagonistische Wirkungen am  $\mu$ - und  $\delta$ -Rezeptor und eine partial agonistische Wirkung am  $\kappa$ -Rezeptor des Opioid-Systems. Durch den  $\mu$ - und  $\delta$ -Antagonismus vermindert Nalmefen die euphorisierende Wirkung des Alkohols (Verminderung die positive Verstärkung). Der partielle  $\kappa$ -Agonismus hingegen vermindert vermutlich die negative Verstärkung nach chronischem Alkoholenuss. Beide Mechanismen führen synergistisch zu einem vermindertem Verlangen nach Alkohol und infolgedessen zu einer Reduktion des Alkoholkonsums.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Wirkweise von Nalmefen unterscheidet sich von der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie Naltrexon. Naltrexon ist ein nicht-selektiver Opioidrezeptor-Antagonist und blockiert den  $\mu$ -Opioidrezeptor: die Affinität zu den  $\delta$ - und  $\kappa$ -Opioidrezeptoren ist im Vergleich zu Nalmefen geringer ausgeprägt. Somit finden sich zwischen Naltrexon und Nalmefen bedeutsame pharmakologische Unterschiede, die vermutlich klinisch zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten stärkeren Reduktion des Alkoholkonsums beitragen. Darüber hinaus hat Nalmefen eine gute kardiovaskuläre Sicherheit sowie keine Lebertoxizität. Ferner weist Nalmefen eine höhere Bioverfügbarkeit und prolongierte systemische Halbwertszeit auf, die einen länger dauernden Effekt wahrscheinlich macht.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
<p><b>4.1 Anwendungsgebiete</b>  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.</p> <p><b>5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften</b>  [...] Die Mehrheit (80 %) der eingeschlossenen Patienten hatte beim Screening einen Alkoholkonsum, der sich auf einem hohen oder sehr hohen Risikoniveau befand (Alkoholkonsum &gt; 60 g/Tag für Männer und &gt; 40 g/Tag für Frauen gemäß WHO drinking risk levels (DRLs) des Alkoholkonsums). [...]</p>	25.02.2013	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
kein weiteres Anwendungsgebiet	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Reduktion des Alkoholkonsums bei erwachsenen Patienten mit Alkoholabhängigkeit, deren Alkoholkonsum sich auf einem mind. hohen Risikoniveau befindet	Naltrexon

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Als bisher einziges Arzneimittel wurde Selincro<sup>®</sup> (Wirkstoff Nalmefen) in einem zentralen Zulassungsverfahren in Europa zur Reduktion des Alkoholkonsums zugelassen. In Deutschland ist auch der Wirkstoff Naltrexon (Handelsname u.a. Adepend<sup>®</sup>) aufgrund einer nationalen Zulassung u.a. zur Behandlung von nicht-abstinenten Patienten zugelassen, bei denen das Verlangen nach Alkohol reduziert werden soll.

Im Beratungsgespräch vom 16. April 2014 sowie der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 13. Juni 2014 („Beratungsanforderung 2013-B-104“) hat der G-BA mitgeteilt, dass Naltrexon (ATC N07BB04) als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Bewertung des Zusatznutzens von Nalmefen (ATC N07BB05) bestimmt wurde.

Lundbeck folgt der Vorgabe des G-BA und belegt den beträchtlichen Zusatznutzen vom Nalmefen gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie in einem indirekten Vergleich.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Lange Zeit galt die Abstinenz als das alleinige Therapieziel der Alkoholabhängigkeit. In den letzten Jahren hat sich jedoch das Therapieziel der Reduktion des Alkoholkonsums immer mehr etabliert und wird von nationalen und internationalen Fachgesellschaften befürwortet und unterstützt. In den Leitlinien und Therapieempfehlungen ist das bedeutsame Therapieziel der Trinkmengenreduktion eine zweckmäßige Behandlungsoption insbesondere für alkoholabhängige Patienten, die nicht sofort abstinent werden können oder wollen.

Selincro<sup>®</sup> (Wirkstoff Nalmefen) ist das erste Arzneimittel, das entsprechend den Forderungen der medizinischen Fachwelt an einen neuen Behandlungsansatz ausschließlich zur Therapie mit dem Ziel der Reduktion des Alkoholkonsums entwickelt wurde. Damit steht in Deutschland erstmalig eine medikamentöse Therapieoption für alkoholabhängige Patienten zur Verfügung, deren präferiertes Therapieziel die Reduktion des Alkoholkonsums ist.

Die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens berücksichtigt die Vorgaben der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage III Nummer 2, die eine maximale Behandlungsdauer zu Lasten der GKV von 6 Monaten gestattet. Diese Zeitspanne ist von der EMA (European Medicines Agency) zur Durchführung entsprechender Studien empfohlen und daher in den klinischen Studien zu Nalmefen für den Beobachtungszeitraum von 24 Wochen entsprechend abgebildet. Auswertungen bereits nach 12 Wochen Behandlung waren im Studienprotokoll nicht geplant. Der Nutzen und Zusatznutzen von Nalmefen wird daher auf Basis der Ergebnisse nach 24 Wochen bewertet.

## **Klinische Relevanz der Endpunkte**

Hoher Alkoholkonsum alkoholabhängiger Patienten kann bedeutsame gesundheitliche, soziale als auch gesellschaftliche und strafrechtliche Folgen bedingen. Hinsichtlich gesundheitlicher Folgeschäden ist beispielsweise das Risiko zur Entwicklung von diversen Krebserkrankungen sowie Herz-Kreislaufkrankungen oder Diabetes mellitus bei starkem Alkoholkonsum erhöht. Es besteht dabei eine positive Korrelation zwischen Trinkmenge und Risiko für Folgeerkrankungen. Daher ist die Reduktion des Alkoholkonsums ein wichtiger therapeutischer Nutzen für die Patienten.

Die Endpunkte Reduktion der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge werden in der Literatur als patientenrelevant, etabliert und validiert bezeichnet. In der Fachwelt wird diesen beiden Endpunkten eine primäre therapierelevante Bedeutung zugeordnet. Beide Zielgrößen können außerdem zum Endpunkt Alkoholkonsum zusammengefasst werden. Die die Bewertung aller Endpunkte ermöglicht somit eine robuste und valide Aussage zum Nutzen und Zusatznutzen.

Die Behandlung alkoholabhängiger Patienten mit Nalmefen erfolgt mit dem Ziel, den hohen Alkoholkonsum klinisch relevant zu verringern. Der Beleg des Nutzens von Nalmefen und des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Naltrexon erfolgt mittels patientenrelevanter, etablierter und validierter Endpunkte. Für die Beurteilung des Zusatznutzens werden vergleichbare Endpunkte gruppenweise zusammengefasst und ausgewertet. Der therapeutische Effekt wird für schwerwiegende Symptome der Alkoholabhängigkeit wie Trinkhäufigkeit (z.B. HDD = Heavy Drinking Days) und der Trinkmenge (z.B. TAC = Total Alcohol Consumption) sowie im kombinierten Endpunkt Alkoholkonsum betrachtet. Auf Basis dieser Daten ist die spürbare Linderung der Erkrankung bei alkoholabhängigen Patienten durch die Reduktion der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge zu belegen.

Der Nutzen sowie der Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie Naltrexon wird an folgenden Endpunkten belegt:

- Trinkhäufigkeit (vergleichbare Endpunkte werden gruppenweise zusammengefasst)
- Trinkmenge (vergleichbare Endpunkte werden gruppenweise zusammengefasst)
- Trinkmenge (TAC) (Vergleich ausschließlich im Endpunkt TAC)
- Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge)

## **Medizinischer Nutzen**

Der medizinische Nutzen von Nalmefen wurde bereits von der EMA im Rahmen der arzneimittelrechtlichen Zulassung bestätigt. In dem vorliegenden Dossier wird der Nutzen erneut auf Basis von vier randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden direkten Vergleichsstudien dargestellt. Die klinischen Studien entsprechen den Richtlinien der EMA zur Durchführung von Studien zur Dokumentation der Wirksamkeit und Sicherheit



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

neuer Wirkstoffe in der Behandlung alkoholabhängiger Patienten. Die Studien repräsentieren die Evidenzstufe 1b in der Hierarchie der evidenzbasierten Medizin.

Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten einer 24-wöchigen Behandlung mit Nalmefen vs. Placebo sind in Tabelle 1-8 dargestellt.

Tabelle 1-8: Effektmaße und dazugehörige Konfidenzintervalle der patientenrelevanten Endpunkte, die den Nutzen von Nalmefen im Vergleich zu Placebo belegen. Das Effektmaß wird als standardisierte Mittelwertdifferenz, Hedges's  $g$ , für die patientenrelevanten Endpunkte Trinkmenge, Trinkhäufigkeit und Alkoholkonsum dargestellt.

Darstellung des medizinischen Nutzens von Nalmefen vs. Placebo			
Endpunkt	Effektmaß Hedges' $g$	Konfidenzintervall [95%-KI]	Signifikanzniveau (p-Wert)
Trinkmenge	-0,372	-0,531; -0,212	<0,001
Trinkhäufigkeit	-0,336	-0,495; -0,176	<0,001
Alkoholkonsum	-0,354	-0,492; -0,216	<0,001

Für Nalmefen wird nach 24 Wochen Behandlung (Therapiedauer gemäß Vorgabe der Arzneimittel-Richtlinie) der Nutzen in patientenrelevanten Endpunkten erneut bestätigt. Der Unterschied von Nalmefen gegenüber Placebo zeigt eine statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit sowohl im Endpunkt Trinkhäufigkeit als auch im Endpunkt Trinkmenge. Auch die gemeinsame Betrachtung der patientenrelevanten Endpunkte Trinkhäufigkeit und Trinkmenge (Alkoholkonsum) bestätigt die statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Placebo.

Insgesamt wurde für Nalmefen der Nutzen in der Reduktion des Alkoholkonsums mittels der patientenrelevanten Endpunkte Trinkhäufigkeit und Trinkmenge durch eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo belegt. Der Nutzen von Nalmefen wird durch die gemeinsame Betrachtung der patientenrelevanten Endpunkte Trinkhäufigkeit und Trinkmenge im Endpunkt Alkoholkonsum bestätigt. Der Nutzen von Nalmefen ist somit robust belegt. Diese Daten belegen erneut die positive Nutzenentscheidung der EMA, die bereits zur Zulassung geführt hat.

**Medizinischer Zusatznutzen**

Der Zusatznutzen von Nalmefen wird anhand eines indirekten Vergleichs dargestellt. Dieses methodische Vorgehen wird angewendet, weil keine direkte zulassungskonforme Vergleichsstudie zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Nalmefen und der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Naltrexon vorliegt.

Der differenzierte Vergleich von Nalmefen und Naltrexon erfolgt unter Berücksichtigung der vollständigen klinischen Evidenz zu beiden Wirkstoffen. Der Zusatznutzen wird hinsichtlich Wirksamkeit für schwerwiegende Symptome der Alkoholabhängigkeit wie Trinkhäufigkeit, Trinkmenge, Trinkmenge (TAC) sowie Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) bewertet. Hinsichtlich Sicherheit wird der Zusatznutzen von der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse abgeleitet. Auf Basis dieser Daten ist die spürbare Linderung der Erkrankung bei alkoholabhängigen Patienten zu belegen.

Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten einer 24-wöchigen Behandlung mit Nalmefen bzw. Naltrexon sind in Tabelle 1-9 dargestellt.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Effektmaße und dazugehörige Konfidenzintervalle der patientenrelevanten Endpunkte, die im Vergleich Nalmefen gegenüber Naltrexon zur Ableitung des Zusatznutzens verwendet werden. Das Effektmaß wird als standardisierte Mittelwertdifferenz, Hedges' g (stetige Variablen) bzw. Relativem Risiko (dichotome Variablen), für die patientenrelevanten Endpunkte Trinkmenge, Trinkmenge (TAC), Trinkhäufigkeit, Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge), Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse dargestellt.

Endpunkt	Nalmefen vs. Placebo	Naltrexon vs. Placebo	Nalmefen vs. Naltrexon
	Effektmaß Hedges' g [95%-KI], p-Wert	Effektmaß Hedges' g [95%-KI], p-Wert	Effektmaß Hedges' g [95%-KI], p-Wert
Trinkhäufigkeit	-0,336 [-0,495; -0,176] p < 0,001	-0,155 [-0,469; -0,160] p = 0,336	-0,181 [-0,534; 0,172] p = 0,314
Trinkmenge	-0,372 [-0,531; -0,212] p < 0,001	0,129 [-0,210; 0,467] p = 0,457	-0,500 [-0,875; -0,126] p = 0,009
Trinkmenge (TAC)	-0,372 [-0,531; -0,212] p < 0,001	0,379 [-0,153; 0,911] p = 0,162	-0,751 [-1,306; -0,196] p = 0,008
Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge)	-0,354 [-0,492; -0,216] p < 0,001	-0,037 [-0,322; 0,248] p = 0,798	-0,316 [-0,633; 0,000] p = 0,050
	Relatives Risiko [95%-KI], p-Wert	Relatives Risiko [95%-KI], p-Wert	Relatives Risiko [95%-KI], p-Wert
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	1,145 [1,075; 1,219] p < 0,001	1,187 [0,818; 1,722] p = 0,366	0,96 [0,66; 1,41] p = 0,850
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	1,343 [0,686; 2,631] p = 0,389	1,291 [0,391; 4,267] p = 0,675	1,04 [0,26; 4,10] p = 0,955

Für Nalmefen wurde in einer 24-wöchigen Therapie eine statistisch signifikante Reduktion der Trinkmenge und der Trinkhäufigkeit gegenüber Placebo dokumentiert. Die Behandlung mit Naltrexon zeigte bei entsprechenden Analysen keine statistisch signifikante Reduktion in diesen relevanten Endpunkten. Der Vergleich der beiden Wirkstoffe zeigt im bedeutsamen Endpunkt Trinkmenge und Trinkmenge (TAC) eine statistisch signifikante Überlegenheit von

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Nalmefen gegenüber Naltrexon. Für den Endpunkt Trinkhäufigkeit wurde keine signifikante Differenzierung jedoch ein numerischer Vorteil von Nalmefen gegenüber Naltrexon dokumentiert. Werden die beiden Endpunkte Trinkmenge und Trinkhäufigkeit gemeinsam im Endpunkt Alkoholkonsum betrachtet, zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Naltrexon.

Eine standardisierte Effektstärke von 0,2 ist nach Cohen als klinisch relevant einzustufen. Nalmefen zeigt damit in allen patienten-relevanten Endpunkten, die in Tabelle 1-9 aufgeführt werden, klinisch relevante Überlegenheit gegenüber Placebo; Naltrexon jedoch nicht. Die Differenz der Effektmaße patientenrelevanter Endpunkte im indirekten Vergleich von Nalmefen und Naltrexon liegt stets über dem von Cohen als klinisch relevant definierten Schwellenwert von 0,2. Die Differenz der Effektmaße beträgt in den Endpunkten Trinkhäufigkeit 0,2, Trinkmenge 0,5, Trinkmenge (TAC) 0,8 und Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) 0,3, jeweils zum Vorteil von Nalmefen. Für Nalmefen ist somit in allen bedeutsamen Endpunkten für die Behandlung der Alkoholabhängigkeit eine klinisch relevante Überlegenheit gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt. Insgesamt wurde bereits nach einer 6-monatigen Therapie für Nalmefen eine statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit gegenüber Naltrexon in der Reduktion der Trinkmenge festgestellt. Mittels des Vergleichs mit ausschließlicher Berücksichtigung des Endpunktes TAC wurde dieses Ergebnis bestätigt. Der Zusatznutzen von Nalmefen gegenüber Naltrexon kann somit robust belegt werden.

Hinsichtlich Sicherheit wird der Zusatznutzen von den Ergebnissen der Endpunkte Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse abgeleitet. Es zeigte sich im indirekten Vergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Nalmefen und Naltrexon. Beide Wirkstoffe zeigen somit die gleiche Sicherheit.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Reduktion des Alkoholkonsums bei erwachsenen Patienten mit Alkoholabhängigkeit, deren Alkoholkonsum sich auf einem mind. hohen Risikoniveau befindet	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs belegen robust die Überlegenheit und somit den Zusatznutzen von Nalmefen im Vergleich zu Naltrexon. Die Wahrscheinlichkeit sowie das Ausmaß des Zusatznutzens in den Endpunkten Trinkhäufigkeit, Trinkmenge, Trinkmenge (TAC) und Alkoholkonsum sind in der folgenden Tabelle 1-11 dargestellt.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Effektmaße der patientenrelevanten Endpunkte des indirekten Vergleichs Nalmefen vs. Naltrexon und Ableitung der Wahrscheinlichkeit sowie Ausmaß des Zusatznutzens.

Zusammenfassung des indirekten Vergleichs von Nalmefen vs. Naltrexon					
Endpunkt	Effektmaß Hedges' g p-Wert	Effekt	Ergebnis- sicherheit	Ableitung der Wahrschein- lichkeit	Ausmaß des Zusatznutzens
Trinkhäufigkeit	-0,181 p= 0,314	Deutlich gleich- gerichtet, homogen	Hoch	Beleg	Nicht quanti- fizierbarer Zusatznutzen von Nalmefen
Trinkmenge	-0,500 p= 0,009	Statistisch signifikant, homogen	Hoch	Beleg	Beträchtlicher Zusatznutzen von Nalmefen
Trinkmenge (TAC)	-0,751 p= 0,008	Statistisch signifikant, homogen	Hoch	Beleg	Beträchtlicher Zusatznutzen von Nalmefen
Alkohol- konsum*	-0,316 p= 0,050	Statistisch signifikant, homogen	Hoch	Beleg	Beträchtlicher Zusatznutzen von Nalmefen
	Relatives Risiko p-Wert	Effekt	Ergebnis- sicherheit	Ableitung der Wahrschein- lichkeit	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	0,96 p=0,850	Statistisch nicht signifikant, unbedeutend heterogen	Hoch	Beleg	Kein zusätzlicher Schaden
Gesamtrate schwer- wiegender unerwünschter Ereignisse	1,04 p=0,955	Statistisch nicht signifikant, unbedeutend heterogen	Hoch	Beleg	Kein zusätzlicher Schaden
<b>Gesamtaussage</b>	<b>Klinisch relevante Überlegenheit von Nalmefen vs. Naltrexon</b>		<b>Hoch</b>	<b>Beleg</b>	<b>Beträchtlicher Zusatznutzen der Überlegenheit von Nalmefen</b>
* Alkoholkonsum: gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge					

### **Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Der Zusatznutzen von Nalmefen gegenüber Naltrexon wird primär von den Ergebnissen der patientenrelevanten Endpunkte Trinkhäufigkeit, Trinkmenge, Trinkmenge (TAC), Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge), Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse nach 24-wöchiger Behandlung abgeleitet. Dieser Zeitraum entspricht den Vorgaben der Arzneimittel-Richtlinie und dem in den klinischen Studien zu Nalmefen geplanten Beobachtungszeitraum. Der Zusatznutzen von Nalmefen gegenüber Naltrexon wurde pro Endpunkt anhand von mindestens 5 Studien der Evidenzstufe Ib bewertet. Die Ergebnisse zur Trinkmenge und der dazugehörigen Sensitivitätsanalyse mit Trinkmenge (TAC) weisen bei einer homogenen Datenlage eine statistisch signifikante Überlegenheit von Nalmefen auf. Die Ergebnisse zur Trinkhäufigkeit sind bei einer ebenfalls homogenen Datenlage deutlich gleichgerichtet zum Vorteil von Nalmefen. Die gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge (Alkoholkonsum) weist eine bei homogener Datenlage statistisch signifikante Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Naltrexon auf. Alle Ergebnisse zur Wirksamkeit basieren auf eine homogene Datenlage, sind konsistent und zeigen in die gleiche, positive Richtung zum Vorteil von Nalmefen. Bei der Betrachtung der sicherheitsrelevanten Endpunkte Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ergibt sich bei einer nur leichten und unbedeutenden Heterogenität der Ergebnisse eine gleich gute Sicherheit von Nalmefen und Naltrexon. Die Qualität der eingeschlossenen Studien ist hoch und das Verzerrungspotential niedrig.

Die Ergebnissicherheit ist somit als hoch einzustufen. Es ergibt sich somit für Nalmefen bei allen patientenrelevanten Endpunkten hinsichtlich Wirksamkeit einen Beleg für einen Zusatznutzen.

### **Ausmaß des Zusatznutzens**

Der Alkoholkonsum der Zielpopulation von Nalmefen befindet sich auf einem hohen bis sehr hohen Risikoniveau. Das Risikoniveau spiegelt das Risiko zur Entwicklung von alkoholassoziertem Folgeschäden wider. Hohe Trinkhäufigkeit und hohe Trinkmenge sind wesentliche patientenrelevante Endpunkte, die mit schwerwiegenden Symptomen der Alkoholabhängigkeit assoziiert sind.

Die Interpretation der Ergebnisse statistischer Analysen erfolgt auf Basis der weltweit anerkannten und etablierten Methodik der Cochrane Collaboration.

### **Endpunkt Trinkmenge**

Nalmefen zeigt in der Reduktion der Trinkmenge eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo und Naltrexon. Die Effektstärke ist aufgrund der sehr engen Konfidenzintervalle präzise. Der Effektschätzer von Naltrexon erreicht keine statistische Signifikanz gegenüber Placebo, die Konfidenzintervalle sind weit. Der statistisch signifikante Effekt von Nalmefen übertrifft den Effekt von Naltrexon um das annähernd 4-fache. Es ergibt sich entsprechend eine statistisch signifikante 4-fach stärkere Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Naltrexon.

Es resultiert daher ein beträchtlicher Zusatznutzen von Nalmefen gegenüber Naltrexon im Endpunkt Trinkmenge, da die schwerwiegenden Symptome statistisch signifikant und klinisch relevant in bisher nicht erreichtem Ausmaß deutlich verbessert werden.

### **Endpunkt Trinkmenge (TAC)**

Nalmefen zeigt in der Reduktion der Trinkmenge (TAC) eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo und Naltrexon. Die Effektstärke ist aufgrund der sehr engen Konfidenzintervalle präzise. Der Effektschätzer von Naltrexon erreicht keine statistische Signifikanz gegenüber Placebo, die Konfidenzintervalle sind ausgeprägt. Der Effekt von Nalmefen übertrifft den Effekt von Naltrexon um das 2-fache. Es ergibt sich also eine statistisch signifikante, 2-fach stärkere Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Naltrexon.

Es resultiert ein beträchtlicher Zusatznutzen von Nalmefen gegenüber Naltrexon im Endpunkt Trinkmenge (TAC), da die schwerwiegenden Symptome statistisch signifikant und klinisch relevant in bisher nicht erreichtem Ausmaß deutlich verbessert werden.

### **Endpunkt Trinkhäufigkeit**

Nalmefen zeigt in der Reduktion der Trinkhäufigkeit eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo und gegenüber Naltrexon eine Tendenz zur Differenzierung. Die Effektstärke ist aufgrund der sehr engen Konfidenzintervalle präzise. Der Effektschätzer von Naltrexon erreicht keine statistische Signifikanz gegenüber Placebo, die Konfidenzintervalle sind ausgeprägt. Die numerische Überlegenheit von Nalmefen übertrifft den Effekt von Naltrexon um das annähernd 2-fache. Es ergibt sich also eine biometrische Tendenz zur Differenzierung mit einem annähernd 2-fach stärkeren Effekt von Nalmefen gegenüber Naltrexon.

Es resultiert ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von Nalmefen gegenüber Naltrexon im Endpunkt Trinkhäufigkeit, da die präzise Tendenz die klinisch-relevante Verbesserung der Symptome bestätigt.



### **Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Endpunkte Trinkhäufigkeit und Trinkmenge)**

Nalmefen zeigt in der Reduktion des Alkoholkonsums (gemeinsame Betrachtung der Endpunkte Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) sowohl eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo als auch eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Naltrexon. Die Effektstärke ist aufgrund der sehr engen Konfidenzintervalle präzise. Der Effektschätzer von Naltrexon erreicht keine statistische Signifikanz gegenüber Placebo, die Konfidenzintervalle sind ausgeprägt. Der statistisch signifikante Effekt von Nalmefen übertrifft den Effekt von Naltrexon um das 10-fache. Es ergibt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit mit einem 10-fach stärkeren Effekt von Nalmefen gegenüber Naltrexon.

Es resultiert ein beträchtlicher Zusatznutzen von Nalmefen gegenüber Naltrexon im Endpunkt Alkoholkonsum, da die schwerwiegenden Symptome statistisch signifikant und klinisch relevant in bisher nicht erreichtem Ausmaß deutlich verbessert werden.

### **Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse**

Der indirekte Vergleich von Nalmefen gegenüber Naltrexon zeigt in dem Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Es resultiert kein erhöhter Schaden von Nalmefen gegenüber Naltrexon. Beide Wirkstoffe zeigen die gleiche Sicherheit.

### **Endpunkt Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse**

Der indirekte Vergleich von Nalmefen gegenüber Naltrexon zeigt in dem Endpunkt Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse keinen statistisch signifikanten Unterschied. Es zeigt sich eine gleich gute Sicherheit der beiden Wirkstoffe.

Es resultiert kein erhöhter Schaden von Nalmefen gegenüber Naltrexon. Beide Wirkstoffe zeigen die gleiche Sicherheit.

### **Gesamtaussage zum Zusatznutzen**

Nach den Vorgaben der Arzneimittel-Richtlinie dürfen Medikamente zur Reduktion der Alkoholmenge bei Alkoholabhängigen nur bis zu einer Behandlungsdauer von bis zu 6 Monaten zu Lasten der GKV verordnet werden. Bereits in diesem kurzen Behandlungszeitraum wird der beträchtliche Zusatznutzen von Nalmefen im Vergleich zu Naltrexon belegt.

Aus den dargestellten Ergebnissen ergibt sich:

1. ein Beleg für einen beträchtlicher Zusatznutzen im Endpunkt Trinkmenge,
2. ein Beleg für einen beträchtlicher Zusatznutzen im Endpunkt Trinkmenge (TAC),
3. ein Beleg für einen nicht quantifizierbarer Zusatznutzen im Endpunkt Trinkhäufigkeit,
4. ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen im Endpunkt Alkoholkonsum,
5. ein Beleg für keinen zusätzlichen Schaden im Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und
6. ein Beleg für keinen zusätzlichen Schaden im Endpunkt Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse.

Insgesamt resultiert ein beträchtlicher Zusatznutzen von Nalmefen gegenüber Naltrexon. Dieser Zusatznutzen wird in mehreren, unterschiedlichen patienten-relevanten Endpunkten konsistent dokumentiert. Der Zusatznutzen wird statistisch signifikant und klinisch relevant in bisher nicht erreichtem Ausmaß deutlich verbessert. Dies bedeutet für die Patienten eine spürbare Linderung der Erkrankung und damit einen therapielevanten Zusatznutzen unter Nalmefen, der nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse belegt ist.

## **1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Selincro<sup>®</sup> ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit, deren Alkoholkonsum sich auf einem hohen oder sehr hohen Risikoniveau befindet. Bei den Patienten sollten keine körperlichen Entzugserscheinungen vorliegen und es sollte keine sofortige Entgiftung erforderlich sein. Der Alkoholkonsum sollte sich auch zwei Wochen nach einer initialen Untersuchung auf einem mindestens hohen Risikoniveau befinden.

Von den ca. 1,86 Mio. alkoholabhängigen Erwachsenen, die nicht in Abstinenzbehandlung sind (qualifizierter Entzug und/oder Entwöhnungsbehandlung), konsumieren ca. 410 Tsd. bis 463 Tsd. Patienten Alkohol auf einem mindestens hohen Risikoniveau; hiervon sind ca. 349 Tsd. bis 393 Tsd. Patienten in der GKV-Gemeinschaft versichert. Klinische Studien des höchsten Evidenzlevels zeigen, dass ca. 37 % der Patienten bereits durch das Ansprechen der Alkoholabhängigkeit und ohne jegliche pharmakologische Behandlung den Trinkkonsum signifikant reduzieren. Die Größe der Zielpopulation für die Behandlung mit Selincro<sup>®</sup> in der erwachsenen Bevölkerung umfasst daher ca. 275 Tsd. Patienten von denen ca. 234 Tsd. Patienten in der GKV-Gemeinschaft versichert sind.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Mit etwa 1,86 Mio. alkoholabhängigen Erwachsenen ist die Alkoholabhängigkeit eine Volkskrankheit mit immensen gesundheitlichen, gesellschaftlichen und ökonomischen Belastungen in Deutschland. Der volkswirtschaftliche Schaden durch alkoholbezogene Morbidität und Mortalität beziffert sich jährlich auf etwa 24 bis 27 Mrd. Euro.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Unberücksichtigt sind hierbei Kosten, die durch alkoholbedingte Straftaten und Gewaltverbrechen entstehen.

In Deutschland wird derzeit jeder dritte Alkoholabhängige diagnostiziert. Von diesen Patienten werden nur ca. 11 % im Sinne einer Abstinenzbehandlung (qualifizierter Entzug, Entwöhnung) behandelt. Von den Patienten, die bisher mit dem Therapieziel der Abstinenz behandelt wurden, erreichen weniger als ein Drittel eine dauerhafte Abstinenz. Mehr als die Hälfte der abstinent behandelten Patienten erleiden einen Rückfall in gewohnte Trinkmuster. Dies verdeutlicht, dass die Abstinenz als alleinige Therapieoption der Alkoholabhängigkeit ihr Ziel verfehlt hat und eine Erweiterung der Therapiemöglichkeiten notwendig ist. Bis vor kurzem war die einzige von der GKV erstattete pharmakotherapeutische Therapieoption der Alkoholabhängigkeit die Abstinenz. Seit dem 13. Mai 2014 ist auch die pharmakotherapeutische Behandlung mit dem Therapieziel der Reduktion des Alkoholkonsums in den Erstattungskatalog der GKV aufgenommen. Diese aktuelle Änderung der Arzneimittel-Richtlinie unterstreicht die Relevanz des Therapieziels der Reduktion des Alkoholkonsums neben dem der Abstinenz.

Abgesehen von Arzneimitteln zur Entzugsbehandlung standen vor der Entwicklung von Nalmefen in Deutschland lediglich drei Arzneimittel zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit zur Verfügung: Naltrexon, Acamprosat und Disulfiram. Disulfiram (Antabus<sup>®</sup>) ist in Deutschland mittlerweile nicht mehr verkehrsfähig. Acamprosat (Campral<sup>®</sup>) ist ausschließlich zur Unterstützung der Aufrechterhaltung der Abstinenz zugelassen. Naltrexon (Adepend<sup>®</sup>) ist primär zur Reduktion des Rückfallrisikos, als unterstützende Behandlung der Abstinenz und zur Reduktion des Verlangens nach Alkohol indiziert. In Deutschland ist auch Naltrexon (Adepend<sup>®</sup>) zur Behandlung von nicht-abstinenten Patienten zur Reduktion des Verlangens nach Alkohol zugelassen. Die Wirksamkeit von Naltrexon in der Reduktion des Alkoholkonsums wird in der gegenwärtigen Literatur allerdings nur als moderat bewertet.

Vor diesem Hintergrund ist Selincro<sup>®</sup> für die Ärzte eine neue, wichtige und innovative Behandlungsoption für alkoholabhängige Patienten. Selincro<sup>®</sup> ist das erste Arzneimittel, das ausschließlich zur Therapie mit dem Ziel der Reduktion des Alkoholkonsums entwickelt wurde und damit den Forderungen der medizinischen Fachwelt für einen neuen Behandlungsansatz entspricht. Selincro<sup>®</sup> wurde am 25. Februar 2013 von der Europäischen Kommission zugelassen. Damit steht in Europa erstmalig eine medikamentöse Therapieoption für alkoholabhängige Patienten zur Verfügung, deren Alkoholkonsum auf mindestens hohem Risikoniveau ist und deren präferiertes Ziel die Reduktion des Alkoholkonsums ist. Die bedarfsweise Medikationseinnahme ist ein großer therapeutischer Fortschritt, da Erkrankte mit unterschiedlichen Trinkmustern patientenindividuell behandelt werden können. Darüber hinaus kann die bedarfsweise Einnahme den Patienten unterstützen, aktiv und verantwortungsbewusst mit der Erkrankung umzugehen und Risikosituationen leichter und frühzeitiger wahrzunehmen. Dies stellt einen wesentlichen Bestandteil des Therapiemanagements dar und ist ein wichtiger Aspekt der Gesamtbehandlung der Erkrankung.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-12 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-12: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation <sup>1</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Reduktion des Alkoholkonsums bei erwachsenen Patienten mit Alkoholabhängigkeit, deren Alkoholkonsum sich auf einem mind. hohen Risikoniveau befindet	234.000 (220.000; 248.000)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
<sup>1</sup> = Mittelwert inkl. Angabe der Unsicherheit (Minimum; Maximum)		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-13 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV <sup>1</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Reduktion des Alkoholkonsums bei erwachsenen Patienten mit Alkoholabhängigkeit, deren Alkoholkonsum sich auf einem mind. hohen Risikoniveau befindet	Erwachsene Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit, deren Alkoholkonsum sich mind. auf einem hohen Risikoniveau befindet, bei denen keine körperlichen Entzugserscheinungen vorliegen und für die keine sofortige Entgiftung erforderlich ist. Der Alkoholkonsum sollte sich 2 Wochen nach einer initialen Untersuchung weiterhin auf einem hohen Risikoniveau befinden.	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen	234.000 (220.000; 248.000)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  <sup>1</sup> = Mittelwert inkl. Angabe der Unsicherheit (Minimum; Maximum)</p>				

## 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

In Deutschland gibt es ca. 1,86 Mio. erwachsene alkoholabhängige Patienten. Neben den dramatischen gesundheitlichen Folgen für den Patienten sind auch die jährlichen ökonomischen Belastungen durch alkoholbezogene Morbidität und Mortalität für Sozialversicherungen sowie die Gesellschaft mit ca. 25 – 27 Mrd. Euro immens: ca. 40 % dieser Ausgaben sind direkte Kosten. Dies bedeutet für Kranken- und andere Sozialversicherungen jährliche Ausgaben von ca. 10 Mrd. Euro u.a. wegen Alkoholmissbrauch, alkoholbedingten Folgeerkrankungen und Unfällen sowie Verrentungen. Die Kosten der Therapie der Alkoholabhängigkeit hingegen haben nur einen geringen Anteil an den direkten Kosten. Insbesondere die jährlichen Ausgaben für Arzneimittel zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit sind gering und betragen in der ambulanten Versorgung gesetzlich- und privat-versicherter Patienten ca. 3 Mio. Euro was einem Anteil von ca. 0,03 % an den direkten Kosten entspricht. Dies bedeutet, dass ca. 1,7 % der diagnostizierten alkoholabhängigen Patienten in der ambulanten-ärztlichen Versorgung pharmakologisch behandelt wurden, wobei wegen der veralteten Anlage III Nummer 2 zur Arzneimittel-Richtlinie lediglich eine Arzneimittelbehandlung mit dem Ziel der Abstinenz zu Lasten der GKV zulässig war.

Mit Inkrafttreten der geänderten Regelungen der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage III Nummer 2 „Mittel zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit“ sind seit dem 13. Mai 2014 neben Arzneimitteln zur Unterstützung der Aufrechterhaltung der Abstinenz auch Arzneimittel zur Unterstützung der Reduktion des Alkoholkonsums bei alkoholkranken Patienten zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnungsfähig. Mit den Anpassungen der Arzneimittel-Richtlinie an den Versorgungsbedarf hat der G-BA anerkannt, dass die pharmakotherapeutisch-unterstützte Reduktion des Alkoholkonsums bei alkoholabhängigen Patienten ein relevantes Behandlungsziel ist, zu dem auch gesetzlich versicherte Patienten Zugang erhalten sollen.

Die Größe der Zielpopulation für die Behandlung mit Selincro<sup>®</sup> in der erwachsenen Bevölkerung umfasst ca. 275 Tsd. Patienten von denen ca. 234 Tsd. Patienten in der GKV-Gemeinschaft versichert sind. Aufgrund der aktuellen Versorgungssituation sowie den Regelungen der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage III Nummer 2, die eine Behandlungsdauer mit Arzneimitteln zur Reduktion des Alkoholkonsums zu Lasten der GKV von 3 Monaten bzw. 6 Monaten zulässt, ist davon auszugehen, dass kurz- und mittelfristig nur ein Teil der Patienten der Zielpopulation mit Selincro<sup>®</sup> behandelt werden.

Selincro<sup>®</sup> soll nach Bedarf eingenommen werden: An jedem Tag, an dem der Patient das Risiko verspürt Alkohol zu trinken, sollte möglichst 1-2 Stunden vor dem voraussichtlichen Zeitpunkt des Alkoholkonsums eine Tablette eingenommen werden. Wenn der Patient bereits begonnen hat, Alkohol zu trinken, ohne Selincro<sup>®</sup> eingenommen zu haben, sollte sobald wie

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

möglich eine Tablette eingenommen werden. Die maximale Dosis beträgt eine Tablette pro Tag. Dies bedeutet, dass es im Behandlungszeitraum entweder Tage mit oder ohne Medikationseinnahme gibt. Aus den klinischen Studien zu Selincro<sup>®</sup> (Nalmefen) ist auf höchstem Evidenzniveau ableitbar, dass Patienten in einem 3-monatigen Behandlungszeitraum an ca. 61,3 % der Tage Selincro<sup>®</sup> eingenommen haben und in einem 6-monatigem Behandlungszeitraum an ca. 57,9 % der Tage. Die zweckmäßige Vergleichstherapie Naltrexon hingegen muss täglich eingenommen werden.

Der 3-monatige Behandlungszeitraum entspricht 91 Tagen, der 6-monatige Behandlungszeitraum 183 Tagen. Dies bedeutet, dass die Patienten im jeweiligen Behandlungszeitraum an ca. 56 von 91 Tagen bzw. 106 von 183 Tagen Selincro<sup>®</sup> einnehmen, die zweckmäßige Vergleichstherapie Naltrexon hingegen an 91 Tagen bzw. 183 Tagen.

*Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

In Tabelle 1-14 sind die Jahrestherapiekosten pro Patient sowie für die Zielpopulation der GKV-Gemeinschaft (234.000 Patienten) angegeben. Hierbei sind die Maßgaben der Verordnungseinschränkung in Anlage III Nummer 2 der Arzneimittel-Richtlinie berücksichtigt, die Behandlungszeiträume von lediglich 3 bzw. 6 Monaten zulassen. Diese zeitliche Begrenzung liegt auch den Berechnungen der Tabelle 1-15 bis Tabelle 1-18 zu Grunde.



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>1</sup>	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>1</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Reduktion des Alkoholkonsums bei erwachsenen Patienten mit Alkoholabhängigkeit, deren Alkoholkonsum sich auf einem mind. hohen Risikoniveau befindet  (3-Monats-Zeitraum*)	311,36 € [294,68; 322,48]	72,9 Mio. € [64,8 Mio.; 80,0 Mio.]
A	Reduktion des Alkoholkonsums bei erwachsenen Patienten mit Alkoholabhängigkeit, deren Alkoholkonsum sich auf einem mind. hohen Risikoniveau befindet  (6-Monats-Zeitraum*)	589,36 € [561,56; 617,16]	137,9 Mio. € [123,5 Mio.; 153,1 Mio.]
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  <sup>1</sup> = Einnahme nach Bedarf; Mittelwert [95% Konfidenzintervall]  * Zeitraum gemäß den Maßgaben der Verordnungseinschränkung in Anlage III Nummer 2 der Arzneimittel-Richtlinie</p>			

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Da Selincro<sup>®</sup> in nur einem Anwendungsgebiet zugelassen ist, entsprechen die in Tabelle 1-15 ausgewiesenen Kosten den Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro<sup>1</sup></b>
72,9 Mio. €[64,8 Mio.; 80,0 Mio.] im 3-Monats-Zeitraum*
137,9 Mio. €[123,5 Mio.; 153,1 Mio.] im 6-Monats-Zeitraum*
<sup>1</sup> = Einnahme nach Bedarf; Mittelwert [95% Konfidenzintervall] * Zeitraum gemäß den Maßgaben der Verordnungseinschränkung in Anlage III Nummer 2 der Arzneimittel-Richtlinie

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5).

Alle Patienten der Zielpopulation erfahren einen beträchtlichen therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen durch die Behandlung mit Selincro<sup>®</sup>, da die schwerwiegenden Symptome signifikant und klinisch relevant in bisher nicht erreichtem Ausmaß deutlich verbessert werden. Daher wird bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten in Tabelle 1-16 die Zielpopulation der GKV-Gemeinschaft zu Grunde gelegt.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>1</sup>	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>1</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Reduktion des Alkoholkonsums bei erwachsenen Patienten mit Alkoholabhängigkeit, deren Alkoholkonsum sich auf einem mind. hohen Risikoniveau befindet  (3-Monats-Zeitraum*)	Zielpopulation gemäß Anwendungsgebiet	311,36 € [294,68; 322,48]	72,9 Mio. € [64,8 Mio.; 80,0 Mio.]
A	Reduktion des Alkoholkonsums bei erwachsenen Patienten mit Alkoholabhängigkeit, deren Alkoholkonsum sich auf einem mind. hohen Risikoniveau befindet  (6-Monats-Zeitraum*)	Zielpopulation gemäß Anwendungsgebiet	589,36 € [561,56; 617,16]	137,9 Mio. € [123,5 Mio.; 153,1 Mio.]
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p><sup>1</sup> = Einnahme nach Bedarf; Mittelwert [95% Konfidenzintervall]</p> <p>* Zeitraum gemäß den Maßgaben der Verordnungseinschränkung in Anlage III Nummer 2 der Arzneimittel-Richtlinie</p>				

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-17 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-16.

Da Selincro<sup>®</sup> in nur einem Anwendungsgebiet zugelassen ist, entsprechen die in Tabelle 1-17 ausgewiesenen Kosten den Angaben in Tabelle 1-16.

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro<sup>1</sup></b>
72,9 Mio. €[64,8 Mio.; 80,0 Mio.] im 3-Monats-Zeitraum*
137,9 Mio. €[123,5 Mio.; 153,1 Mio.] im 6-Monats-Zeitraum*
<sup>1</sup> = Einnahme nach Bedarf; Mittelwert [95% Konfidenzintervall] * Zeitraum gemäß den Maßgaben der Verordnungseinschränkung in Anlage III Nummer 2 der Arzneimittel-Richtlinie

Geben Sie in Tabelle 1-18 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/ Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>1</sup>	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>1</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Reduktion des Alkoholkonsums bei erwachsenen Patienten mit Alkoholabhängigkeit, deren Alkoholkonsum sich auf einem mind. hohen Risikoniveau befindet  (3-Monats-Zeitraum*)	Naltrexon	Patienten in der Zielpopulation von Selincro <sup>®</sup> (Nalmefen)	383,84 €	89,8 Mio. € (84,4 Mio.; 95,2 Mio.)
A	Reduktion des Alkoholkonsums bei erwachsenen Patienten mit Alkoholabhängigkeit, deren Alkoholkonsum sich auf einem mind. hohen Risikoniveau befindet  (6-Monats-Zeitraum*)	Naltrexon	Patienten in der Zielpopulation von Selincro <sup>®</sup> (Nalmefen)	759,20 €	177,6 Mio. € (167,0 Mio.; 188,3 Mio.)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

<sup>1</sup> = Tägliche, kontinuierliche Einnahme; Mittelwert inkl. Angabe der Unsicherheit (Minimum; Maximum)

\* Zeitraum gemäß den Maßgaben der Verordnungseinschränkung in Anlage III Nummer 2 der Arzneimittel-Richtlinie

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die zweckmäßige Vergleichstherapie Naltrexon muss täglich eingenommen werden, Selincro<sup>®</sup> hingegen nur bei Bedarf. Wie bereits in Abschnitt 1.5 dargestellt, hat die Behandlung mit Selincro<sup>®</sup> einen beträchtlichen therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen im Vergleich zu Naltrexon. Dies bedeutet für die Patienten eine spürbare Linderung der Erkrankung und damit einen therapierelevanten Zusatznutzen unter Selincro<sup>®</sup>, der nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse belegt ist. Auch bei der Bewertung der entstehenden Ausgaben für die Pharmakotherapie hat Selincro<sup>®</sup> relevante Vorteile im Vergleich zu Naltrexon. Die GKV-Jahrestherapiekosten für Selincro<sup>®</sup> sind in beiden Behandlungszeiträumen bedeutend günstiger als die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie, so dass unter der Behandlung mit Selincro<sup>®</sup> Einsparungen erzielt werden.

Die Kosten einer 3-monatigen Therapie betragen bei Selincro<sup>®</sup> 311,36 € (Tabelle 1-14) im Vergleich zu 383,84 € bei Naltrexon. Der Kostenvorteil von 72,48 € zu Gunsten von Selincro<sup>®</sup> entspricht einer Ausgabensenkung von ca. 23,3 %. Diese Vorteile ergeben sich auch bei der Berechnung für die gesamte Zielpopulation. Wenn alle Patienten der Zielpopulation mit Selincro<sup>®</sup> anstelle von Naltrexon therapiert werden, ergeben sich Einsparungen von ca. 17 Mio. € auf Grund der Kostenvorteile von Selincro<sup>®</sup>.

Auch im Behandlungszeitraum über 6 Monate hat die Therapie mit Selincro<sup>®</sup> bedeutsame Kostenvorteile. Den Behandlungskosten von 589,36 € bei Selincro<sup>®</sup> (Tabelle 1-14) stehen Ausgaben bei Naltrexon von 759,20 € gegenüber. Die Kostenvorteile betragen 169,84 € was einer Kostenreduktion von ca. 28,8 % gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Eine Behandlung der gesamten Zielpopulation mit Selincro<sup>®</sup> anstelle von Naltrexon würde zu Ausgabensenkungen von ca. 40 Mio. € führen.

Der in Abschnitt 1.5 belegte beträchtliche Zusatznutzen von Selincro<sup>®</sup> im Vergleich zu Naltrexon hat darüber hinaus auch relevante Kostenvorteile. Je nach Therapiedauer senkt die Behandlung mit Selincro<sup>®</sup> die Ausgaben für Arzneimittel um ca. 23,3 % bis 28,8 %. Damit ist Selincro<sup>®</sup> bedeutend wirtschaftlicher als die zweckmäßige Vergleichstherapie.

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

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.

Die maximale Dosis von Selincro<sup>®</sup> ist eine Tablette pro Tag. Selincro<sup>®</sup> ist zur oralen Anwendung bestimmt. Die Filmtablette sollte als Ganzes geschluckt werden. Die Filmtablette darf nicht geteilt oder zerdrückt werden, da Nalmefen bei direktem Kontakt mit der Haut zur Sensibilisierung der Haut führen kann.

In einer Notfallsituation, in der einem Patienten, der Selincro<sup>®</sup> einnimmt, ein Opioid verabreicht werden muss, ist die zum Erreichen der gewünschten Wirkung erforderliche Opioiddosis eventuell höher als üblich. Der Patient soll engmaschig auf Symptome einer Atemdepression infolge der Opioid-Verabreichung und auf andere Nebenwirkungen überwacht werden.

Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung oder leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung sollten bei der Verordnung von Selincro<sup>®</sup> häufiger überwacht werden.

Vorsicht ist geboten, wenn Selincro<sup>®</sup> Patienten ab 65 Jahren verordnet wird, länger als 1 Jahr verordnet wird, gleichzeitig mit einem starken UGT2B7-Inhibitor angewendet wird oder bei Patienten mit instabilen psychiatrischen Erkrankungen oder mit Krampfanfällen in der Krankengeschichte angewendet wird.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactoseintoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Unbedenklichkeitsberichte (PSUR) werden von dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen regelmäßig aktualisiert vorgelegt, der erste innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung.

Es existiert ein Risk-Management-Plan, der jedes Jahr bis zur Verlängerung aktualisiert vorgelegt wird. Dieser beinhaltet vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung bei Verwirrtheitszuständen, Halluzination, Dissoziation sowie der gleichzeitigen Einnahme von Opioiden. Als potenzielle Arzneimittelrisiken inklusive vorgeschlagener Maßnahmen wird der Off-label-Einsatz aufgeführt. Darüber hinaus wird auf fehlende wichtige Informationen verwiesen bei: Anwendung bei schwangeren oder stillenden Frauen, Anwendung bei Kindern, Genetischer Polymorphismus, Anwendung bei anderen ethnischen Gruppen als Kaukasiern, Überdosierung, Anwendung bei Patienten mit erhöhter ALT oder AST (> 3 x über der oberen Grenze des Normbereiches), Patienten mit Krampfanfällen in der Krankengeschichte, einschließlich Anfällen aufgrund von Alkoholentzug, Anwendung bei älteren Patienten, Anwendung bei Patienten mit erheblichen psychiatrischen Begleiterkrankungen, Anwendung bei Patienten mit somatischen Begleiterkrankungen, z.B. renale, hepatische, kardiale, neurologische Störungen, Langzeitanwendung > 1 Jahr, Gleichzeitige Einnahme anderer ZNS-wirksamen Medikamente (ATC-Codes N06A (Antidepressiva), N05A (Antipsychotika), N05B (Anxiolytika) oder N05C (Hypnotika)).

Der Zulassungsinhaber betreibt ein Standardverfahren für routinemäßige Pharmakovigilanztätigkeiten sowie zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten (Durchführung von Studien).