

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

Nalmefen (Selincro[®])

Lundbeck GmbH

Modul 3 A

*Reduktion des Alkoholkonsums bei erwachsenen
Patienten mit Alkoholabhängigkeit*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	28
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	31
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	37
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	41
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	42
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	44
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	53
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	53
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	59
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	62
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	65
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	71
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	74
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	80
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	81
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	83
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	83
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	91
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	93
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	93
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	104
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	105
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	105

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: WHO-Kriterien für das Konsum-Risiko im Verhältnis zu akuter Problematik und chronischer Schäden (WHO 2000).	21
Tabelle 3-2: Häufigkeit der wichtigsten Krankheiten bei Alkoholabhängigkeit (Ashley et al. 1977).....	26
Tabelle 3-3: Jahresprävalenz (in %) 2012 alkoholabhängiger Erwachsener in Deutschland ..	31
Tabelle 3-4: Anzahl alkoholabhängiger Erwachsener (gesamt, nach Alkoholkonsum, Diagnose, Behandlung)	32
Tabelle 3-5: Alkoholabhängige mit Abstinenzbehandlung in 2012.....	35
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	37
Tabelle 3-7: Zielpopulation für Selincro [®] (Nalmefen) in Deutschland und GKV.....	38
Tabelle 3-8: Alkoholmengenreduktion zw. Screening und Randomisation vor Therapiebeginn mit Selincro [®] (Nalmefen).....	41
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	42
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-11: Mittlere, gewichtete Applikationsfrequenz Selincro [®] (Nalmefen).....	56
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	60
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	63
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	66
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	68
Tabelle 3-17: Zusatzkosten für Naloxon und Naloxon-Test pro Patient in ambulanter Versorgung	69
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	70
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	72
Tabelle 3-20: GKV-Kostenvorteil von Selincro [®] (Nalmefen); berechnet auf Packungsebene für 3 und 6 Monate	74
Tabelle 3-21: GKV-Versicherte mit Arzneimitteltherapie Naltrexon 2013.....	78

Tabelle 3-22: Häufigkeiten der Nebenwirkungen 89

Tabelle 3-23: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken („*Safety Specification Summary*“)..... 95

Tabelle 3-24: Zusammenfassung der Risikominimierungsmaßnahmen (Summary Risk 96

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Akuter and chronischer Alkoholkonsum (modifiziert nach Clapp/Bhave/Hoffmann, 2008 und Gianoulakis, 2001).....	17
Abbildung 3-2: Effekte des Alkoholkonsums bei Nicht-Abhängigen und Abhängigen (Walker et al. 2012).....	17

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
€	Euro
abs.	absolut
Abt.	Abteilung
ADH	Alkoholdehydrogenase
AGDHA	Australian Government Department of Health and Ageing
ALAT	Alaninaminotransferase
ALT	Alaninaminotransferase
AMIS	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzen Verordnung
Apo.	Apotheke
ASAT	Aspartataminotransferase
AST	Aspartataminotransferase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation
AUC	Area Under Curve
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BAnz	Bundesanzeiger
BFARM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BIP	Bruttoinlandsprodukt
BMG	Bundesministerium der Gesundheit
BRD	Bundesrepublik Deutschland
BRENDA	Biopsychosoziale Auswertung; Report; Empathie; Need; Direkter Rat; Auswertung der Reaktion
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CBT	Cognitive Behaviorural Therapy
CEMTV	Sundhedsstyrelsen Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CYP	Cytochrom P

d.h.	das heißt
DDD	Defined Daily Dose
DGPPN	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde
DG-Sucht	Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie
DHS	Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DRL	Drinking Risk Level
DRV	Deutsche Rentenversicherung
DSHS	Deutsche Suchthilfestatistik
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECNP	European College of Neuropsychopharmacology
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ESA	Epidemiologischer Suchtsurvey
EU	Europäische Union
FI	Fachinformation
FRAMES	Feedback; Responsibility; Advice; Menu; Empathy; Self-efficacy
g	Gramm
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GGZ	Geestelijke Gezondheidszorg Nederland
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GPV	Guideline on Good Pharmacovigilance Practice
ICD	International Classification of Diseases
IFT	Institut für Therapieforschung
IMS	Intercontinental Marketing Services

inkl.	inklusive
IU	International Unit
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KI	Konfidenzintervall
KM	Versicherte nach Mitglieder-, Altersgruppen und KV-Bereichen
KV	Kassenärztliche Vereinigung
max.	maximal
mg	Milligramm
min.	mindestens
Mio.	Million
ml	Milliliter
MoH-BC	Ministry of Health - Britisch Columbia
Mrd.	Milliarde
MW	Mittelwert
MwSt	Mehrwertsteuer
N	Anzahl
N2	Packungsgröße N2
N3	Packungsgröße N3
NDARC	National Drug and Alcohol Research Centre
NIAAA	National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
PDCO	Paediatric Committee
PKV	Private Krankenversicherung
PSUR	Periodic Safety Update Report
PZN	Pharmazentralnummer
QE	Qualifizierter Entzug
RKI	Robert Koch Institut
RMP	Risikomanagementplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SLD	Suomalainen Lääkäri-seura Duodecim
SmPC	Summary of Product Characteristics
sog.	so genannte

Tabl.	Tabletten
Tsd.	Tausend
u.a.	unter anderem
UGT	UDP-Glucuronosyltransferase
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel
ZI	Zentralinstitut der Ärzteschaft
ZNS	Zentralnervensystem
zVt	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Selincro[®] (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. Selincro[®] wurde am 25. Februar 2013 von der Europäischen Kommission zugelassen. Damit steht in Europa erstmalig eine medikamentöse Therapieoption für alkoholabhängige Patienten zur Verfügung, deren präferiertes Ziel die Reduktion des Alkoholkonsums ist. Gemäß der Fachinformation ist Selincro[®] in folgendem Anwendungsgebiet zugelassen (Lundbeck/Selincro[®] 2013: 1):

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.

In Deutschland ist auch der Wirkstoff Naltrexon (Handelsname u.a. Adepnd[®]) aufgrund einer nationalen Zulassung u.a. zur Behandlung von nicht-abstinenten Patienten zugelassen, bei denen das Verlangen nach Alkohol reduziert werden soll. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat als zweckmäßige Vergleichstherapie Naltrexon bestimmt: „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.“ (GBA 2014a: 3).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Lundbeck hat mit einem Antrag vom 21. Oktober 2013 ein Beratungsgespräch beim G-BA beantragt (Lundbeck 2013). Dieser Vorgang wurde vom G-BA als „Beratungsanforderung 2013-B-104“ bezeichnet, das Beratungsgespräch fand am 16. April 2014 statt. Im Nachgang zum Beratungsgespräch hat der G-BA am 26. Mai 2014 eine vorläufige Niederschrift inkl. Anlagen erstellt (GBA 2014b), die von Lundbeck in einem Schreiben vom 04. Juni 2014

kommentiert wurde (Lundbeck 2014). In diesem Schreiben hat Lundbeck um zwei Ergänzungen in der vorläufigen Niederschrift gebeten. Der G-BA hat daraufhin die finale Niederschrift am 13. Juni 2014 erstellt (GBA 2014a).

Im Beratungsgespräch vom 16. April 2014 sowie der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 13. Juni 2014 (GBA 2014a) bestimmt der G-BA Naltrexon als zweckmäßige Vergleichstherapie. Der G-BA führt hierzu aus: „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.“ (GBA 2014a: 3). Der G-BA führt in der finalen Niederschrift weiter aus, dass in systematischen Reviews gezeigt wurde, dass die Behandlung mit Naltrexon signifikante Effekte auf Endpunkte aufzeigt, die mit dem Ziel einer Reduktion des Alkoholkonsums assoziiert werden können (GBA 2014a: 4).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Bei der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie Naltrexon sind der Schriftverkehr inkl. der jeweiligen Anlagen zwischen dem G-BA und Lundbeck im Rahmen der „Beratungsanforderung 2013-B-104“ verwendet worden. Dies sind die vorläufige Niederschrift (GBA 2014b), die finale Niederschrift (GBA 2014a) sowie der Antrag auf ein Beratungsgespräch (Lundbeck 2013) und die Kommentierung der vorläufigen Niederschrift (Lundbeck 2014).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. GBA (Gemeinsamer Bundesausschuss) (2014a): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2013-B-104) vom 13. Juni 2014.
2. GBA (Gemeinsamer Bundesausschuss) (2014b): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2013-B-023) vom 26. Mai 2014 inkl. der Anlagen „Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie“ (Stand März 2014) und „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ (Stand 11. Dezember 2013).
3. Lundbeck/Selincro[®] (2013): Lundbeck GmbH, Fachinformation Selincro[®] Stand Dezember 2013.
4. Lundbeck GmbH (2013): Beratungsanforderung nach § 35a SGB V für Selincro[®] (Nalmefen) vom 21. Oktober 2013.
5. Lundbeck GmbH (2014): Änderungsvorschläge zum Protokoll (Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 26. Mai 2014 (Beratungsanforderung 2013-B-104)) vom 04. Juni 2014.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt. Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

a) Beschreibung der Erkrankung

Definition der Erkrankung

Die Alkoholabhängigkeit ist eine Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS) und entsprechend im Diagnoseschlüssel ICD-10-GM als „Abhängigkeitssyndrom“ mit der Ziffer F10.2 belegt (DIMDI 2014). Vergleichbar dazu wird die Alkoholabhängigkeit im amerikanischen Sprachraum durch den DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. Ausgabe) als „Substanzabhängigkeit“ mit der Ziffer 303.90 identifiziert (Soyka 2005: 130-134).

Eine Alkoholabhängigkeit ist charakterisiert durch ein oft starkes, zum Teil auch übermächtiges Verlangen, Alkohol zu konsumieren, das das körperliche, geistige und soziale Wohlbefinden meist erheblich beeinträchtigt. Steht bei dieser Form der alkoholbedingten Störung die Beschaffung der Substanz im Vordergrund („drug seeking behavior“), wird sie als psychische Abhängigkeit bezeichnet, im Vergleich zur körperlichen Abhängigkeit, welche durch Toleranzentwicklung und Entzugssymptome gekennzeichnet ist. Meist treten beide Formen zusammen auf. Eine Alkoholabhängigkeit ist eine schwere psychiatrische Erkrankung mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für einen chronischen Verlauf (DHS 2003).

Akute wie chronische Alkoholabhängigkeit haben tief greifende Kurz- und Langzeitauswirkungen auf mehrere neurobiologische Systeme, die Belohnung, Motivation, Wahrnehmung, Verhalten, Stimmung, Angst und Stress kontrollieren. Es wird angenommen, dass der Prozess, durch den ein bestimmtes Verhalten verstärkt und motiviert wird, in der Alkoholabhängigkeit von besonderer Bedeutung ist (Soyka/Rösner 2010a, Stahl 2008).

Ätiologie und Pathogenese der Erkrankung

Eine einheitliche Ursache für die Sucht allgemein ist bisher nicht bekannt. Vermutlich tragen mehrere Faktoren zur Entwicklung einer Alkoholabhängigkeit bei (Ebert/Loew 2011: 147-151). Hierzu zählen z.B. genetische, biologische, soziokulturelle und psychologische Faktoren (DHS 2003, Heilig et al. 2011).

Genetische und biologische Faktoren

Familienuntersuchungen, Zwillingsstudien und Adoptionsstudien haben gezeigt, dass erbliche Komponenten an dem Risiko, eine Alkoholabhängigkeit zu entwickeln, zu 50-70 % beteiligt sind (Heilig et al. 2011, Agraval/Lynskey 2008). So ist das Risiko für die Entwicklung einer Alkoholabhängigkeit bei Angehörigen von Alkoholabhängigen 3-4mal höher (Ebert/Loew 2011: 147-151). Dabei besitzt die genetische Konstellation bei Frauen einen größeren Einfluss in der Ätiologie (Hill/Muka 1996). Auch könnte eine veränderte Neurotransmitter-Aktivität der endogenen Opioide einen Risikofaktor darstellen (Barr et al. 2007).

Soziokulturelle Faktoren

In Kulturen, in denen der Konsum von Alkohol toleriert wird, ist das Risiko für prädisponierte Patienten, eine Alkoholabhängigkeit zu entwickeln, erhöht. Hierbei spielen Verfügbarkeit von Alkohol und Erwartungen, die mit dem Alkoholkonsum verbunden werden, eine große Rolle (Ebert/Loew 2011: 147-151). Der Trinkstil von Adoleszenten wird von dem Umgang mit Alkohol in der Peergroup beeinflusst, zudem gilt Arbeitslosigkeit in dieser Altersgruppe als besonderer Risikofaktor (DHS 2003).

Psychologische Faktoren

Individuen, die wiederholten psychosozialen Stresssituationen ausgesetzt sind, haben ein erhöhtes Risiko für Alkoholmissbrauch und Abhängigkeit (Ebert/Loew 2011: 147-151). Das Risiko für die Entwicklung derartiger Störungen hängt besonders von der Qualität der emotionalen Beziehungen in der Familie ab. Auch scheinen Gewalt und Trennungen im familiären Umfeld das Risiko einer späteren Alkoholabhängigkeit zu erhöhen (DHS 2003).

Eine Alkoholabhängigkeit entwickelt sich nur sehr unwahrscheinlich bei Vorliegen von einem dieser Faktoren. Vielmehr kann das gleichzeitige Auftreten mehrerer Faktoren die Entwicklung einer Alkoholabhängigkeit bedingen. Treten z.B. bei Vorliegen einer genetischen Prädisposition psychosoziale Konfliktsituationen auf und ist zudem Alkohol leicht zugänglich, ist die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer Alkoholabhängigkeit erhöht (Ebert/Loew 2011: 147-151). Bei Patienten mit einem niedrigen genetischen Risiko ist ein hohes Maß an umweltbedingten Risiken erforderlich, um die Entstehung einer Abhängigkeit zu fördern (Kendler et al. 2003).

Pathophysiologie der Erkrankung

Das Gehirn verfügt über Systeme, die durch natürlich vorkommende Stimuli, sog. primäre Verstärker wie z.B. Essen und Trinken, aktiviert werden. Diese verhaltensverstärkende Wirkung sorgt für das Erreichen entsprechender Ziele, beispielweise Nahrung oder Wasser, und sichert auf diese Weise das Überleben der Art. Alkohol aktiviert genau dieselben Systeme und imitiert dadurch einen überlebenswichtigen Reiz, woraus die Motivation weiter zu trinken resultiert. Grundlage dieses Mechanismus ist die durch diese Reize ausgelöste Dopamin-Ausschüttung im Belohnungssystem (Schäfer/Heinz 2005: 484-485, WHO 2004, DHS 2003).

Während ein akuter Alkoholkonsum die Dopamin-Freisetzung stimuliert, kann ein chronischer Konsum von Alkohol die Empfindlichkeit der dopaminergen Neurotransmission steigern (Sensitivierung). Diese erhöhte Ansprechbarkeit des Belohnungssystems auf die Wirkung von Alkohol löst bereits beim Konsum geringer Alkoholmengen ein Verlangen nach Alkohol aus und schränkt zugleich die Kontrolle über die Trinkmenge ein. Der Übergang von kontrolliertem zu unkontrolliertem Alkoholkonsum ist charakterisierend für die Entwicklung einer Alkoholabhängigkeit (Schäfer/Heinz 2005: 484-485, WHO 2004, DHS 2003).

Das Opioidsystem ist von besonderer Bedeutung in der Entwicklung und Aufrechterhaltung einer Alkoholabhängigkeit (Hillemacher et al. 2011) da es an dem verstärkenden Effekt von Alkohol maßgeblich beteiligt ist (Méndez et al. 2008). Die psychische Abhängigkeit wird durch Veränderungen im dopaminergen und opioidergen System, die im Gehirn für Motivation, Belohnung und verstärkendes Verhalten verantwortlich sind, maßgeblich determiniert (Koob 2013, Gilpin/Koob 2008, Clapp/Bhave/Hoffmann. 2008, Spanagel/Herz/Shippenberg 1992, Tanda/Chiara 1998, Chiara/Imperato 1988). Alkoholkonsum erhöht den extrazellulären Dopaminspiegel im Nucleus accumbens; dieser Effekt ist hauptsächlich vom opioidergen System abhängig (Oswald/Wand 2004). Die Veränderungen im Belohnungssystem haben zur Folge, dass beim süchtigen Patienten der Alkohol sehr stark in den Fokus seines Lebens rückt und soziale Beziehungen vernachlässigt werden (Koob/Volkow 2010, Clapp/Bhave/Hoffmann 2008).

Übermäßiger Alkoholkonsum führt zu einer Anpassung der Neurotransmitter-Systeme, was Effekte wie Toleranzentwicklung und Entzugsserscheinungen verursacht (siehe Abbildung 3-1). Diese Entzugssymptome sind auch auf die veränderten Aktivitäten des GABA- und Glutamat-Systems zurückzuführen. Die Veränderungen im Dopamin- und Opioidsystem haben hingegen eine Dysfunktion des Motivationssystems mit entsprechenden Verhaltensänderungen zur Folge. Zudem kann eine erhöhte Aktivität des Dynorphin/ κ -Opioid-Systems den Alkoholkonsum über negativ verstärkende Mechanismen fördern (Clapp/Bhave/Hoffmann 2008, Gianoulakis 2001).

Akute Alkoholaufnahme



Chronische Alkoholaufnahme und Entzug

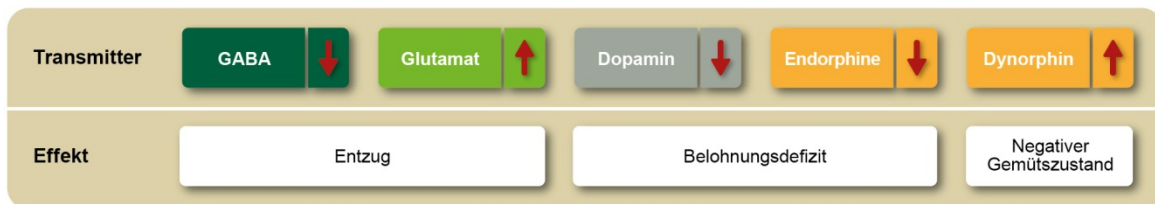


Abbildung 3-1: Akuter and chronischer Alkoholkonsum (modifiziert nach Clapp/Bhave/Hoffmann, 2008 und Gianoulakis, 2001).

Denn bei nicht abhängigen Individuen folgen auf alkoholinduzierte, affektive Zustände, die über μ -Opioidrezeptoren vermittelt werden, negative affektive Zustände, die über κ -Opioidrezeptoren kompensatorisch vermittelt werden. Nach chronischem Alkoholkonsum ist das μ -Opioid-System herunterreguliert, während das κ -Opioid-System hochreguliert ist (siehe Abbildung 3-2: Walker et al. 2012).

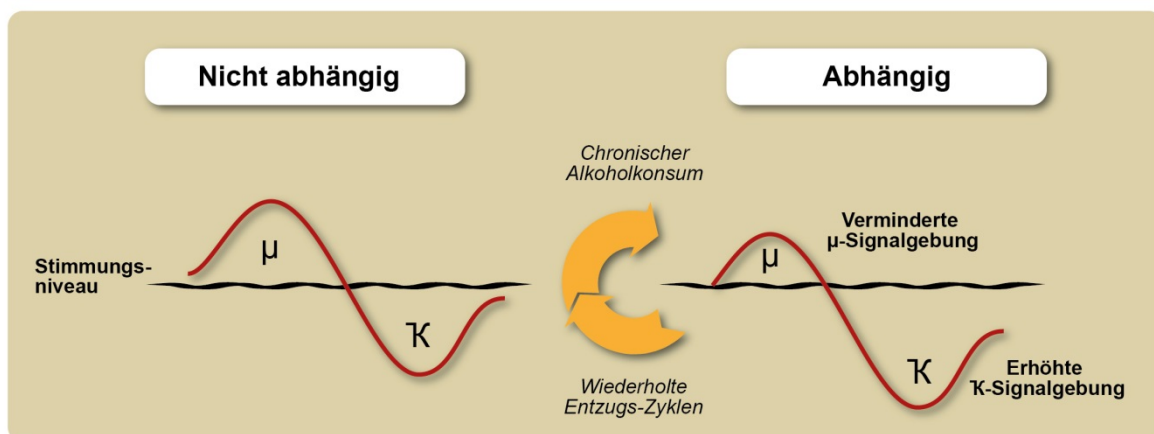


Abbildung 3-2: Effekte des Alkoholkonsums bei Nicht-Abhängigen und Abhängigen (Walker et al. 2012).

Die nach chronischem Alkoholkonsum erhöhte Dynorphinaktivität vermittelt einen anhaltend negativen Stimmungszustand, der zu einer weiteren Alkoholaufnahme führen kann, um eben diesen negativen Stimmungszustand zu vermeiden (negatives Reinforcement). Ein negativer Stimmungszustand äußert sich beispielsweise in einer freudlosen und gedrückten Gefühlslage. Der fortwährende Kreislauf („Teufelskreis“) aus negativem Stimmungszustand und daraus resultierendem Alkoholkonsum, um diesen negativen Stimmungszustand zu verhindern, führt zur Entwicklung und Aufrechterhaltung der Alkoholabhängigkeit (Walker/Koob 2008, Bruijnzeel 2009). Zudem wurde registriert, dass Patienten, die eine Alkoholabhängigkeit entwickeln, bereits vorher über eine höhere Alkoholtoleranz verfügen und somit größere Mengen an Alkohol benötigen, um den gewünschten Effekt zu erzielen (Ebert/Loew 2011: 147-151).

Symptomatik der Erkrankung

Eine Alkoholabhängigkeit äußert sich sowohl auf psychischer, als auch auf physischer Ebene. Die psychische Abhängigkeit ist gekennzeichnet durch das nicht kontrollierbare Verlangen, Alkohol zu trinken (sog. Craving). Dem Alkoholkonsum wird Vorrang vor anderen Aktivitäten und Verpflichtungen gegeben. Die physische Abhängigkeit äußert sich durch eine Gewöhnung an Alkohol mit einer Toleranzentwicklung. Es werden immer größere Alkoholmengen zugeführt, um die gewünschte Wirkung zu erzielen, da die zentrale Wirkung des Alkohols bei regelmäßigem Konsum größerer Alkoholmengen mit der Zeit abnimmt. Symptome der physischen Abhängigkeit sind Entzugerscheinungen wie Unruhe, Tremor, Schlafstörungen, Schwitzen und Tachykardien (DIMDI 2014, Soyka/Rösner 2010a, Soyka 2005, Singer/Teysen 2005).

Diagnose der Erkrankung

Für die Diagnosestellung einer Alkoholabhängigkeit kommen zwei unterschiedliche Systeme zur Anwendung, der ICD-10-GM und der DSM-IV, wobei in Deutschland vornehmlich der ICD-10 herangezogen wird. (Soyka 2005, DG-Sucht/DGPPN 2003). In den an den ICD-10 angelehnten Leitlinien zur Akutbehandlung alkoholbedingter Störungen (DG-Sucht/DGPPN 2003) werden sechs Kriterien für die Abhängigkeit gelistet, wovon mindestens drei erfüllt sein müssen. Im DSM-IV müssen drei von sieben Kriterien für eine Abhängigkeit übereinstimmen (Soyka 2005).

ICD-10-GM / F10.2 Abhängigkeitssyndrom:

Eine Gruppe von Verhaltens-, kognitiven und körperlichen Phänomenen, die sich nach wiederholtem Substanzgebrauch entwickeln. Typischerweise besteht ein starker Wunsch, die Substanz einzunehmen, Schwierigkeiten, den Konsum zu kontrollieren, und anhaltender Substanzgebrauch trotz schädlicher Folgen. Dem Substanzgebrauch wird Vorrang vor anderen Aktivitäten und Verpflichtungen gegeben. Es

entwickelt sich eine Toleranzerhöhung und manchmal ein körperliches Entzugssyndrom. (DIMDI 2014)

Diagnostische Leitlinien:

Die Diagnose einer Alkoholabhängigkeit nach ICD-10 wird gestellt, wenn irgendwann während der letzten 12 Monate drei oder mehr der folgenden Kriterien gleichzeitig vorhanden waren:

1. Ein starker Wunsch oder eine Art Zwang Alkohol zu konsumieren (craving).
2. Verminderte Kontrollfähigkeit bezüglich des Beginns, der Beendigung und der Menge des Konsums.
3. Ein körperliches Entzugssyndrom bei Beendigung oder Reduktion des Konsums
4. Nachweis einer Toleranz.
5. Fortschreitende Vernachlässigung anderer Interessen zugunsten des Alkoholkonsums, erhöhter Zeitaufwand, um die Substanz zu beschaffen, zu konsumieren oder sich von den Folgen zu erholen.
6. Anhaltender Alkoholkonsum trotz Nachweis eindeutiger schädlicher Folgen.

Das Abhängigkeitssyndrom kann weiterhin unterteilt werden in „gegenwärtig abstinent“, „gegenwärtig abstinent in beschützender Umgebung“, „gegenwärtig abstinent, aber in Behandlung mit Medikament gegen die Abhängigkeitserkrankung“, „gegenwärtiger Substanzgebrauch“ und „ständig oder episodischer Substanzgebrauch“ (DG-Sucht/DGPPN 2003).

DSM-IV / 303.90: Alkoholabhängigkeit:

Ein unangepasstes Muster von Alkoholkonsum führt in klinisch bedeutsamer Weise zu Beeinträchtigungen oder Leiden, wobei sich mindestens drei der folgenden Kriterien manifestieren, die zu irgendeiner Zeit in demselben 12-Monats-Zeitraum auftreten:

1. Toleranzentwicklung definiert durch eines der folgenden Kriterien:
 - a. Verlangen nach ausgeprägter Dosissteigerung, um einen Intoxikationszustand oder erwünschten Effekt herbeizuführen,
 - b. deutlich verminderte Wirkung bei fortgesetzter Einnahme derselben Dosis.
2. Entzugssymptome, die sich durch einer der folgenden Kriterien äußern:
 - a. charakteristisches Entzugssyndrom des Alkohols
 - b. Alkohol wird eingenommen, um Entzugssymptome zu lindern oder zu vermeiden.
3. Alkohol wird häufig in größeren Mengen oder länger als beabsichtigt eingenommen.
4. Anhaltender Wunsch oder erfolglose Versuche, den Alkoholkonsum zu verringern oder zu kontrollieren.
5. Viel Zeit für Aktivitäten, um den Alkohol zu beschaffen, zu sich zu nehmen oder sich von den Wirkungen zu erholen.
6. Wichtige soziale, berufliche oder Freizeitaktivitäten werden aufgrund des Alkoholmissbrauchs aufgegeben oder eingeschränkt.

7. Fortgesetzter Alkoholmissbrauch trotz der Kenntnis eines anhaltenden oder wiederkehrenden körperlichen oder psychischen Problems, das wahrscheinlich durch die Substanz verursacht oder verstärkt wurde. (Soyka 2005).

Verlauf der Erkrankung

Die Entwicklung der Alkoholabhängigkeit lässt sich in verschiedene Phasen einteilen. In der präalkoholischen Phase wird Alkohol wegen seiner Wirkung konsumiert, um Spannungen abzubauen (Erleichterungstrinken), wobei die Dosis allmählich gesteigert wird. In der Prodromalphase treten erste Erinnerungslücken (Blackouts) bereits nach geringen Mengen Alkohol auf. Das Thema Alkohol wird gemieden, das Trinken erfolgt heimlich und auch bereits am Morgen. Die kritische Phase ist durch Kontrollverlust mit häufigen Rauschen gekennzeichnet, weitere Merkmale sind das Bedürfnis nach Alkohol, das Craving sowie die Unfähigkeit zur Abstinenz. Als chronische Phase wird der Zustand bezeichnet, in dem eine schwere körperliche Abhängigkeit besteht und Alkohol zum wichtigsten Lebensinhalt geworden ist. Es werden mehrtägige Intoxikationen, Gedächtniseinbußen, Wesensänderungen und gravierende psychosoziale Folgeschäden beobachtet (Ebert/Loew 2011: 147-151).

Mit der Menge des konsumierten Alkohols steigt das individuelle Risiko von alkoholbedingten Folgeschäden für den Einzelnen und auch für Andere (DHS 2003). Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert den Konsum von Alkohol in Verbindung mit den entsprechenden Risiken („drinking risk level“; siehe Tabelle 3-1) und veranschaulicht damit den engen Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und dem erhöhten Risiko für ein breites Spektrum an Erkrankungen (Rehm et al. 2010), darunter auch das Risiko einer Alkoholabhängigkeit (Caetano et al. 1997).

Tabelle 3-1: WHO-Kriterien für das Konsum-Risiko im Verhältnis zu akuter Problematik und chronischer Schäden (WHO 2000).

Risiko	Männer	Frauen
WHO-Kriterien für das Risiko des Konsumierens an einem einzelnen Tag in Relation zu akuten Problemen		
geringes Risiko	1 bis 40 g pro Tag	1 bis 20 g pro Tag
mittleres Risiko	41 bis 60 g pro Tag	21 bis 40 g pro Tag
hohes Risiko	61 bis 100 g pro Tag	41 bis 60 g pro Tag
sehr hohes Risiko	100+ g pro Tag	60+ g pro Tag
WHO-Kriterien für chronischen Schaden		
geringes Risiko	1 bis 40 g pro Tag	1 bis 20 g pro Tag
mittleres Risiko	41 bis 60 g pro Tag	21 bis 40 g pro Tag
hohes Risiko	61+ g pro Tag	41+ g pro Tag

Am häufigsten wird die Entwicklung einer Alkoholabhängigkeit zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr beobachtet, jedoch können Missbrauch und Abhängigkeit in jedem Alter auftreten (Ebert/Loew 2011: 147-151).

Altersspezifische Besonderheiten

Das Trinkverhalten jüngerer und älterer Menschen unterscheidet sich voneinander, auch sind die einer Alkoholabhängigkeit zugrunde liegenden psychosozialen Faktoren andere. Bei älteren Menschen wird seltener zwanghaftes Trinken oder Rauschtrinken beobachtet, hingegen scheinen sie öfters und in kleineren Mengen Alkohol zu konsumieren. Allerdings hängt das Trinkmuster vom Lebensalter ab, in dem das pathologische Trinkverhalten begonnen hat. Während soziale Probleme bei Jüngeren meist als Folge der Alkoholabhängigkeit auftreten, sind sie bei Älteren eher ein Auslöser dafür (Feuerlein 2005). Weitere Informationen sind in Abschnitt 3.2.3 aufgeführt.

Geschlechtsspezifische Besonderheiten

Die Entwicklung einer Alkoholabhängigkeit weist auch geschlechtsspezifische Unterschiede auf. Während Männer meist früher als Frauen eine Abhängigkeit entwickeln, ist bei dem weiblichen Geschlecht ein späterer Beginn exzessiven Alkoholkonsums zu beobachten, jedoch treten Abhängigkeit und Folgeschäden wiederum früher auf. Diese Unterschiede resultieren möglicherweise aus einer größeren sozialen Akzeptanz gegenüber dem männlichen Alkoholkonsumverhalten. Des Weiteren unterliegt die Aktivität der für den Alkoholabbau verantwortlichen Alkohol-Dehydrogenase (ADH) geschlechtsspezifischen Differenzen, ein Grund weshalb Frauen in jüngeren Jahren eine geringere Alkoholtoleranz als Männer aufweisen (DHS 2003). Weitere Informationen sind in Abschnitt 3.2.3 aufgeführt.

Therapie der Erkrankung

Therapieziele

Ziele der Behandlung von Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit umfassen das Erreichen und Aufrechterhalten einer Abstinenz, die Reduktion von Rückfallhäufigkeit und –schwere sowie die Besserung alkoholbedingter körperlicher, psychischer und psychosozialer Störungen bzw. Folgen. Ist eine dauerhafte Abstinenz für den Patienten zunächst noch nicht umsetzbar, sollte dem Patienten der Einstieg in die Therapie mit dem Konzept der Reduktion des Alkoholkonsums angeboten werden (NICE 2011, Soyka et al. 2008, DG-Sucht/DGPPN 2006).

Eine qualifizierte Behandlung mit dem Ziel der Abstinenz beinhaltet üblicherweise eine Entgiftung, gefolgt von einer Entzugsphase und einer Phase der Entwöhnung und Rückfallprävention (EMA 2010, Soyka et al. 2008, DG-Sucht/DGPPN 2003/2006).

Das Reduktionskonzept stellt neben der Abstinenz eine inzwischen etablierte Therapieform bei Alkoholabhängigkeit dar (AGDHA 2009, CEMTV 2006, DG-Sucht/DGPPN 2006, DHS 2003, ECNP 2003, EMA 2010, GGZ 2009, MoH-BC 2011, NDARC 2003, NIAAA 2005, NICE 2011, RKI 2008, SLD 2010, Soyka et al. 2008). Dabei kann die Reduktion der Alkoholmenge sowohl als Zwischenziel auf dem Weg zur vollständigen Abstinenz betrachtet werden (EMA 2010) wie auch als Endziel für Patienten mit schädlichem Alkoholkonsum oder leichter Abhängigkeit ohne signifikante Begleiterkrankungen (Spyra/Rychlik 2013). Bei Patienten mit stärker ausgeprägter Alkoholabhängigkeit, für die eine dauerhafte Abstinenz zunächst nicht realisierbar ist, stellt die Reduktion des Alkoholkonsums zum Zweck der Schadensminimierung (harm reduction) ein alternatives Therapieangebot dar, denn eine Reduktion der Trinkmenge ist mit einer Verminderung der Risiken für alkoholbedingte körperliche und psychische Folgen verbunden (NICE 2011, Soyka et al. 2008, Garbutt et al. 2005, DG-Sucht/DGPPN 2006, Kranzler et al. 2009). Derzeit zielen manche Therapieprogramme auf eine Reduktion des Alkoholkonsums (sog. „kontrolliertes Trinken“) als ersten Schritt im Heilungsprozess ab.

Die Therapie der Alkoholabhängigkeit ist ein Gesamtbehandlungskonzept, das aus einer auf den Einzelfall zugeschnittenen Kombination pharmakologischer und nicht-pharmakologischer Maßnahmen besteht (DG-Sucht/DGPPN 2006). Während der letzten Jahrzehnte wurden psychologische, psychosoziale und pharmakologische Behandlungen entwickelt und mit steigender methodischer Kompetenz in verschiedenen Studien untersucht (Soyka et al. 2008).

Medikamentöse Therapie

Für die medikamentöse Therapie der Alkoholabhängigkeit stehen diverse Arzneistoffe zur Verfügung, welche in verschiedenen Stadien der Behandlung einer Alkoholabhängigkeit eingebunden werden können (Casswell/Thamarangsi 2009, Soyka et al. 2008). Hierbei wird zwischen Wirkstoffen zur Behandlung eines Entzugssyndroms und Wirkstoffen zur

Unterstützung bei der Aufrechterhaltung einer Abstinenz nach initiiertem Entzug unterschieden. Des Weiteren haben sich Wirkstoffe etabliert, die zu einer Reduktion des Alkoholkonsums führen (EMA 2010).

Arzneistoffe zur Entzugsbehandlung

Bei schweren Entzugssyndromen wird vorzugsweise der Einsatz von Pharmaka empfohlen (DG-Sucht/DGPPN 2003). Ebenso bei Patienten mit wenig ausgeprägter Entzugssymptomatik, falls körperliche Erkrankungen oder Entzugsanfälle in der Vorgeschichte vorliegen (Mayo-Smith et al. 1997) und bei periodischen Trinkern die noch kurz vor Entzug übermäßig viel Alkohol konsumiert haben (mehr als 200 g Alkohol pro Tag).

Für die stationäre Behandlung gilt Clomethiazol bei schwerem Entzugssyndrom und Delir als Mittel der Wahl (Benkert/Hippius 2003), eine Anwendungsdauer von zwei Wochen sollte allerdings nicht überschritten werden (DG-Sucht/DGPPN 2003). Für die ambulante Verschreibung hingegen ist Clomethiazol wegen eines potentiellen Missbrauchs ungeeignet. Die Wirkstoffe Carbamazepin und Doxepin können eine wenig ausgeprägte Entzugssymptomatik vermindern (DG-Sucht/DGPPN 2003, Mayo-Smith et al. 1997).

Arzneistoffe zur Vermeidung des Rückfallrisikos

Im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzepts können Wirkstoffe mit unterschiedlichen Wirkmechanismen (siehe Modul 2, Abschnitt 2.1.2) in Verbindung mit nicht-medikamentösen Behandlungsformen angewendet werden. Acamprosat wird zur Unterstützung der Aufrechterhaltung der Abstinenz angewendet (Merck Serono/Campral® 2013) und kann nach einem Entzug bei Patienten eingesetzt werden, die zur Einhaltung der Abstinenz motiviert sind. Die Behandlungsdauer sollte 12 Monate betragen und bei einem Rückfall nicht abgesetzt werden (Kiefer et al. 2003). Nebenwirkungsprofil, Sicherheit und Verträglichkeit von Acamprosat sind gut, ein Missbrauch wurde nicht beobachtet (DG-Sucht/DGPPN 2003). Naltrexon wird in den derzeitigen deutschen S2-Leitlinien nur als „off-label-use“ empfohlen, da die Zulassung zur Therapie der Alkoholabhängigkeit erst nach 2003 erteilt wurde. Seit 17. Mai 2010 ist Naltrexon u.a. zur Reduktion des Rückfallrisikos und als unterstützende Behandlung in der Abstinenz sowie zur Reduktion des Verlangens nach Alkohol bei nicht-abstinenten Patienten in Deutschland zugelassen (Desitin/Adepend® 2013). Die Anwendung von Disulfiram wird in den derzeitigen deutschen S2-Leitlinien nicht generell empfohlen sondern nur als Teil eines spezifischen Therapieprogramms (DG-Sucht/DGPPN 2006). Laut AMIS-Recherche war der Wirkstoff Disulfiram in Deutschland im Anwendungsgebiet Alkoholabhängigkeit nur unter dem Handelsnamen Antabus® erhältlich (AMIS 2014a). Seit dem 01. Juni 2011 war Antabus® vom pharmazeutischen Unternehmer Nycomed außer Vertrieb gestellt und ist nicht mehr in der Lauertaxe gelistet (Lauer-Fischer 2014). Mittlerweile ist Antabus® nicht mehr verkehrsfähig (AMIS 2014b). Der Wirkstoff Disulfiram ist daher für die Versorgung der Erkrankten in Deutschland ohne Bedeutung.

Arzneistoffe zur Reduktion des Alkoholkonsums

Aufgrund des Alters der deutschen S2-Leitlinien (DG-Sucht/DGPPN 2003/2006), werden dort keine Arzneimittel zur Reduktion des Alkoholkonsums empfohlen. Naltrexon ist seit 17. Mai 2010 zur Therapie der Alkoholabhängigkeit und hier im Speziellen u.a. zur Minderung des Verlangens nach Alkohol bei nicht abstinenten Patienten zugelassen (Desitin/Adepend® 2013). Die Wirkung ist auf eine Verminderung des belohnenden Effektes von Alkohol zurückzuführen (Kiefer et al. 2003).

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 (BMG 2014, GBA 2014). Die jeweiligen Bedingungen können dem Regelungstext entnommen werden.

Nicht-medikamentöse Therapie

Zur nicht-medikamentösen Therapie zählen neben psychologischen Interventionen auch diverse Selbsthilfematerialien und Selbsthilfegruppen (z.B. Anonyme Alkoholiker) (DG-Sucht/DGPPN 2006). Psychologische Maßnahmen können unter anderem in kognitiv, verhaltensbasiert oder sozial klassifiziert werden; in manchen Fällen wird eine Kombination verschiedener Methoden angewendet und als „multimodales“ Behandlungskonzept beschrieben, geleitet von der Rationale, eine Kombination von Ansätzen sei wirkungsvoller als die einzelnen Komponenten. Der Schwerpunkt jeder psychologischen Intervention ist verschieden und abhängig vom theoretischen Modell, auf dem sie basiert (NICE 2011). Beispielhaft seien im Anschluss einige therapeutische Ansätze dargestellt.

Kurzintervention

Bei Vorliegen einer Alkoholabhängigkeit sollte im Rahmen eine Kurzintervention entweder der Rat eines in der Behandlung von Abhängigkeitskranken erfahrenen Arztes eingeholt oder einer Beratungsstelle für Sucht- und Alkoholranke aufgesucht, respektive der Patienten in einer entsprechende Einrichtung eingewiesen werden. Die motivierende Gesprächsführung mit einem Arzt oder Therapeuten sollte sowohl den Abstinenzvorsatz des Patienten wie auch seinen Wunsch weiter zu trinken berücksichtigen. Die AWMF-Leitlinie „Akutbehandlung alkoholbezogener Störungen“ empfiehlt die sog. FRAMES-Intervention (Feedback, Responsibility, Advice, Menu, Empathy, Self-efficacy), da sich die einzelnen Bausteine als wirksam erwiesen haben (DG-Sucht/DGPPN 2003).

Methode nach BRENDA

Die in den Zulassungsstudien von Nalmefen gewählte psychosoziale Begleitintervention war das sogenannte BRENDA-Modell. Es integriert psychosoziale Behandlung und

Pharmakotherapie in die Behandlung der Alkoholabhängigkeit. Die Methode nach BRENDA wurde zur Verbesserung der Medikamenten-Compliance und zur Motivationsförderung des Patienten entwickelt und bietet daher einen optimalen Ansatz für die Anwendung in Verbindung mit einer Pharmakotherapie. Sie wurde speziell entworfen, um von unterschiedlichen Fachgruppen, u.a. auch von Hausärzten, angewendet werden zu können. Die BRENDA-Methode basiert auf einem biopsychosozialen Modell der Abhängigkeit und besteht aus 6 Komponenten als Teile eines standardisierten Interviews (nach Volpicelli et al. 2001): B = Biopsychosoziale Auswertung des Patienten; R = Report (Bericht an den Patienten); E = Empathie für die Situation des Patienten; N = Need (Auswertung der Bedürfnisse aus Sicht des Patienten und des Arztes); D = Direkter Rat an den Patienten, wie diese Bedürfnisse zu befriedigen sind; A = Auswertung der Reaktion des Patienten bezüglich der Anweisung wie auch jeder notwendigen Anpassung des Therapieplans (O'Malley/O'Connor 2011, Starosta et al. 2006).

Kognitive Verhaltenstherapie

Die kognitive Verhaltenstherapie (cognitive behavioural therapy, CBT) eignet sich beispielsweise für die Behandlung der Alkoholabhängigkeit und zur Rückfallprophylaxe (DG-Sucht/DGPPN 2003/2006). Die Standard-CBT ist eine zeitlich begrenzte strukturierte Verhaltenstherapie, mit Schwerpunkt unter anderem auf den Umgang mit negativen Stimmungslagen und die Intervention nach einem Ausrutscher (lapse), um einen vollständigen Rückfall (relapse) zu vermeiden (NICE 2011).

Gemäß der Psychotherapie-Richtlinie sind nur Verhaltenstherapie, verbale Interventionen sowie übende und suggestive Interventionen im Rahmen der GKV erbringbar (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).

Prognose der Erkrankung

Es gibt verschiedene Prädiktoren für den Verlauf einer Alkoholabhängigkeit, wobei sich psychische Stabilität und soziale Integration als günstig erweisen. Die Strategie des Abwartens, bis den Süchtigen ein sozialer Absturz erreicht, scheint sich nicht positiv auf den Verlauf der Abhängigkeit auszuwirken (Tretter 2000). Nach einem Entzug ohne Therapie gelingt eine längerfristige oder dauerhafte Abstinenz bei ca. 20 % der Patienten mit einer wenig ausgeprägten Alkoholabhängigkeit, bei schwer erkrankten Patienten liegt der Erfolg bei max. 5 %. Von den Patienten, die eine Therapie erhalten, bleiben 65 % mindestens ein Jahr und 40-50 % längerfristig abstinent. Allerdings lässt sich die Mehrheit der Patienten nicht zu einer Therapie motivieren oder bricht diese vorzeitig ab. Aktuell ist davon auszugehen, dass ca. 11 % der ambulant diagnostizierten Patienten eine Abstinenzbehandlung erhalten. Weitere Informationen sind in Abschnitt 3.2.3 aufgeführt.

Alkoholbedingte körperliche Begleit- und Folgeerkrankungen (siehe Tabelle 3-2) wirken sich limitierend auf die Lebensdauer aus (Ebert/Loew 2011: 147-151). Eine unbehandelte Alkoholabhängigkeit verkürzt die Lebenserwartung um durchschnittlich 10-15 Jahre (DHS 2003), wobei die Anzahl der alkoholassoziierten Todesfälle bei Männern ca. dreimal so hoch ist wie bei Frauen (Feuerlein 2005).

Folgeerkrankungen

Alkoholkonsum kann körperliche, seelische und soziale Schäden verursachen. Durch den Alkoholmissbrauch kann jedes Organ geschädigt werden (Gerke et al. 1997, Bode 1993, Ashley et al. 1977), wobei eine unterschiedliche Empfindlichkeit verschiedener Organe (siehe Tabelle 3-2) für die Alkoholschädigung bekannt ist (Singer/Teysen 2005). Der volkswirtschaftliche Schaden durch alkoholbezogene Morbidität und Mortalität beziffert sich jährlich auf 24,4 bis 26,7 Mrd. Euro (Konnopka/König 2007, Adams/Effertz 2011).

Tabelle 3-2: Häufigkeit der wichtigsten Krankheiten bei Alkoholabhängigkeit (Ashley et al. 1977).

Erkrankung	Männer (n = 736)		Frauen (n = 135)	
	n	%	n	%
Fettleber	351	47,7	37	27,4
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	89	12,1	8	5,9
Traumen (Gesamtzahl)	88	11,4	10	7,4
Bluthochdruck	64	8,7	9	6,7
Mangelernährung	57	7,7	12	8,9
Anämie	31	4,2	18	13,1
Gastritis	45	6,1	4	3,0
Knochenbrüche	42	5,7	5	3,7
Hiatushernie	33	5,7	3	2,2
Leberzirrhose	32	4,4	4	3,0
Magen-Darm-Geschwüre	30	4,1	5	3,7

Erkrankung	Männer (n = 736)		Frauen (n = 135)	
	n	%	n	%
Chronischer Hirnschaden	27	3,7	4	3,0
Fettsucht	23	3,1	8	5,9
Kardiomyopathie	20	2,7	6	4,4
Ischämische Herzkrankheiten	23	3,1	0	0,0
Lungenentzündung	19	2,6	1	0,7
Gastrointestinale Blutung	17	2,3	3	2,2
Epileptische Anfälle	19	2,6	1	0,7
Diabetes mellitus	18	2,4	1	0,7
Harnwegsinfekt	12	1,6	1	0,7
Akutes Hirnsyndrom	12	1,6	1	0,7
Pankreatitis	6	0,8	1	0,7

b) Charakterisierung der Zielpopulation

Selincro® (Wirkstoff Nalmefen) wurde mit Entscheidung der Europäischen Kommission vom 25. Februar 2013 in folgendem Anwendungsgebiet zugelassen (Lundbeck/Selincro® 2013):

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.

Mit Selincro® können erwachsene alkoholabhängige Patienten behandelt werden, deren Alkoholkonsum sich auf einem hohen oder sehr hohen Risikoniveau befindet (Alkoholkonsum > 60 g/Tag für Männer und > 40 g/Tag für Frauen gemäß WHO drinking

risk levels (DRLs)). Dieser hohe Konsum sollte auch zwei Wochen nach einer initialen Untersuchung bestehen. Bei den Patienten sollten keine körperlichen Entzugserscheinungen vorliegen und es sollte keine sofortige Entgiftung erforderlich sein.

Die Größe der Zielpopulation für die Behandlung mit Selincro® in der erwachsenen Wohnbevölkerung umfasst ca. 275 Tsd. Patienten und in der erwachsenen GKV-Gemeinschaft ca. 234 Tsd. Patienten. Weitere Informationen sind in Abschnitt 3.2.4 aufgeführt.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

In Deutschland leiden etwa 1,86 Mio. Erwachsene der Wohnbevölkerung und ca. 1,59 Mio. Erwachsene der GKV-Gemeinschaft an einer Alkoholabhängigkeit (siehe Abschnitt 3.2.3). Alkoholabhängige entwickeln häufig alkoholinduzierte Begleit- und Folgeerkrankungen, die sowohl direkte wie auch indirekte Kosten verursachen (Soyka et al. 2008, Spanagel/Kiefer 2008, Heilig/Egli 2006) und für eine hohe Mortalität sorgen (NICE 2011).

Derzeit werden alkoholabhängige Patienten in Deutschland je nach vorliegenden Kriterien entweder stationär im Rahmen eines integrierten Behandlungsplans therapiert, oder die Versorgung erfolgt teilstationär bzw. ambulant. Die Behandlungsmethoden umfassen nicht-medikamentöse Therapien wie die Psycho- oder Sozialtherapie sowie eine medikamentöse Therapie durch geeignete Pharmaka. Ziel der Therapie bei Vorliegen einer Alkoholabhängigkeit ist als eine Therapieoption das Erreichen und Aufrechterhalten der Abstinenz und als weitere Therapieoption die Reduktion des Alkoholkonsums, falls eine Abstinenz nicht oder noch nicht realisierbar ist (siehe Abschnitt 3.2.1 und Modul 2, Abschnitt 2.1.2).

Auch wenn in den letzten Jahrzehnten das Verständnis für die der Alkoholabhängigkeit zugrunde liegenden neurobiologischen Grundlagen gestiegen ist (Spanagel/Kiefer 2008, Vengeliene et al. 2008, Feltenstein/See 2008), führten diese Erkenntnisse zur Entwicklung von nur wenigen Medikamenten in diesem Indikationsgebiet, sodass nur wenige Wirkstoffe für die Behandlung alkoholabhängiger Patienten zur Verfügung stehen. Von allen Wirkstoffen, die in den letzten Jahren im Hinblick auf ihr Potential zur Unterstützung alkoholabhängiger Patienten bei der Aufrechterhaltung der Abstinenz oder Reduktion des Alkoholkonsums untersucht wurden, zeigten sich nur drei als effektiv: Acamprosat, Naltrexon und Nalmefen. Das Forschungsinteresse in diesem Bereich war bisher eher gering; die

meisten zur Anwendung bei Alkoholabhängigkeit untersuchten Wirkstoffe wurden für andere Indikationen entwickelt oder verwendet (Soyka/Rösner 2010a/b). So erfolgte, abgesehen von Disulfiram, das in Verbindung mit Alkohol unangenehme Effekte verursacht (Hughes/Cook 1997, Nycomed/Antabus[®] 2008, Soyka et al. 2008), für die Behandlung der Alkoholabhängigkeit in den letzten Jahren lediglich die Einführung von Acamprosat und Naltrexon in die klinische Praxis (Soyka/Rösner 2010a). Beide Arzneistoffe werden u.a. als unterstützende Behandlung zur Aufrechterhaltung der Abstinenz eingesetzt, Naltrexon darüber hinaus zur Reduktion des Alkoholkonsums bei nicht-abstinenten Patienten (Desitin/Adepend[®] 2013, Merck Serono/Campral[®] 2013).

Trotz der Entwicklung umfangreicher therapeutischer Ansätze für die Behandlung der Alkoholabhängigkeit mit dem Ziel der Abstinenz sind die Rückfallraten deutlich über 50 % und Rückfälle können selbst nach jahrzehntelanger Abstinenz auftreten (Berglund et al. 2003). So sind bei der Behandlung der Alkoholabhängigkeit viele Patienten nicht in der Lage, abstinent zu bleiben. Mehr als 70 % von ihnen werden innerhalb von 12 Monaten rückfällig und langfristig neigen selbst Patienten zum Rückfall, die anfangs erfolgreich abstinent waren. Auch der Einsatz entsprechender Medikamente wie Naltrexon zeigt nur mäßige Erfolge (Heilig et al. 2011, Rösner et al. 2010, Ingman et al. 2005) und verändert diese Resultate langfristig nur marginal. Eine Studie ergab, dass 42 % der Patienten die nach 3 Jahren Abstinenz erlangt hatten, nach 16 Jahren rückfällig wurden (Moos/Moos 2006), was die chronische Natur der Alkoholabhängigkeit und die häufig permanente neurobiologische Umstrukturierung des Gehirns nach jahrelangem Alkoholmissbrauch darlegt (Schäfer/Heinz 2005). Auch beeinflusst keiner der zur Verfügung stehenden Wirkstoffe die negativen Stimmungszustände, die während der Entwicklung einer Alkoholabhängigkeit oder bei Alkoholentzug aufkommen (Walker/Koob 2008, Heilig/Koob 2007). Dies zeigt den Bedarf nach weiteren Therapieoptionen in diesem Bereich auf, insbesondere nach Therapien die auch Symptome berücksichtigen, die nicht von den gängigen pharmakologischen Strategien abgedeckt werden (Nealey et al. 2011, Soyka/Rösner 2010a).

Neben der Abstinenz hat sich in den letzten Jahren die Reduktion des Alkoholkonsums als Therapieziel etabliert (NICE 2011, EMA 2010, AGDHA 2009, CEMTV 2006, DG-Sucht/DGPPN 2006, DHS 2003, ECNP 2003, GGZ 2009, MoH-BC 2011, NDARC 2003, NIAAA 2005, RKI 2008, SLD 2010, Soyka et al. 2008). Alkoholabhängige Patienten suchen mit unterschiedlicher Therapiebereitschaft und in unterschiedlichem Stadium ihrer Erkrankung nach Behandlungsmöglichkeiten, weshalb sie oft nicht bereit oder fähig sind sich zur vollständigen Abstinenz zu verpflichten (Gastfriend et al. 2007, Sanchez-Craig/Lei 1986). Des Weiteren deutet die Evidenz darauf hin, dass starke Trinker vermutlich mehr von flexibleren Trinkzielen profitieren, wie z.B. eine Reduktion des täglichen Alkoholkonsums (Sanchez-Craig/Lei 1986). In Deutschland ist außer Nalmefen nur Naltrexon zur Reduktion des Alkoholkonsums verordnungs- und erstattungsfähig (Desitin/Adepend[®] 2013). Die aufkommende Tendenz zu einer steigenden Akzeptanz gegenüber der Reduktion des Alkoholkonsums als Therapieziel für Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit hebt den Bedarf neuer Behandlungsoptionen hervor (Sobell/Sobell 2011, Spyra/Rychlik 2013).

So besteht trotz langjährigen Therapiebestrebens gegen die Alkoholabhängigkeit noch immer ein beträchtlicher ungedeckter Bedarf. In Deutschland sind gegenwärtig ca. 1,86 Mio. Erwachsene alkoholabhängig, wobei davon ca. 1,59 Mio. gesetzlich krankenversichert sind (siehe Abschnitt 3.2.3). Die Gesamtzahl ambulant diagnostizierter Alkoholabhängiger (≥ 18 Jahre) in der Wohnbevölkerung beträgt ca. 586 Tsd. Patienten und in der GKV-Gemeinschaft ca. 519 Tsd. Patienten. Gegenwärtig werden nur ca. 4 % bis 5 % der erkrankten Alkoholabhängigen und ca. 11 % der ambulant diagnostizierten Alkoholabhängigen im Sinne der Abstinenz stationär oder teilstationär behandelt (siehe Abschnitt 3.2.3).

Bis Mitte 2014 galt eine veraltete Anlage III Nummer 2 zur Arzneimittel-Richtlinie zu „Alkoholentwöhnungsmitteln“ die lediglich vorsah, dass eine pharmakotherapeutische Unterstützung nur mit dem Ziel der Abstinenz zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherungen verordnet werden durfte. 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 (BMG 2014, GBA 2014). 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, das auch zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erbracht werden kann.

Bedarfsdeckung durch Nalmefen im Anwendungsgebiet

Nalmefen ist indiziert zur Reduktion des Alkoholkonsums und ist als eine Alternativbehandlung für Patienten geeignet, die auf Abstinenz nicht ansprechen oder dieses Ziel nicht erreichen können (Soyka/Rösner 2010b, Soyka et al. 2008). Bisher steht in Deutschland zur Minderung des Verlangens nach Alkohol auch bei nicht abstinenten Patienten nur Naltrexon zur Verfügung (Desitin/Adepend[®] 2013). In den Zulassungsstudien wurde eine statistisch signifikant größere Reduktion des Alkoholkonsums unter Nalmefen im Vergleich zu Placebo bestätigt (Lundbeck Studien 12013A, 12014A und 12023A. Siehe auch Modul 4, Abschnitt 4.3.1).

Zudem erfolgt die Einnahme von Nalmefen nach Bedarf („as-needed dose“). In den Zulassungsstudien mit Nalmefen wurde eindeutig belegt, dass dieses Konzept deutliche Vorteile für den Patienten bietet: Die as-needed dose verhindert die unnötige Einnahme von Nalmefen an Tagen, an denen kein Alkohol getrunken wird. Dies ist aus klinischer Sicht von größter Bedeutung und unterstützt die Compliance des Patienten. Darüber hinaus entspricht eine Wirkstoff-Einnahme nach Bedarf der heterogenen Natur der Alkoholabhängigkeit und ist so für unterschiedliche Trinkmuster geeignet, die innerhalb der Erkrankung zu beobachten sind. Außerdem ermöglicht der schnelle Wirkungseintritt von Nalmefen die Einnahme auf den Bedarf zu beschränken. So kann die as-needed dose helfen, Patienten mit

Alkoholabhängigkeit in das aktive und verantwortungsbewusste Management ihrer Erkrankung einzubeziehen. Statt der täglichen Medikamenteneinnahme kann die Bedarfsmedikation das Bewusstsein über die Menge des konsumierten Alkohols und das bestehende Trinkmuster schärfen, wodurch das Erkennen von Risikosituationen erleichtert wird. Dies stellt einen wesentlichen Bestandteil des Therapiemanagements dar und ist ein wichtiger Aspekt der Gesamtbehandlung der Erkrankung.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Behandlung der Alkoholabhängigkeit derzeit mit dem Ziel der Abstinenz oder der Reduktion der Trinkmenge verfolgt wird. Das Reduktionskonzept als Therapieziel ist eine wichtige Ergänzung zur Abstinenz und bietet Patienten eine zweckmäßige Therapieoption um den Behandlungserfolg zu erhöhen. Zur Reduktion des Alkoholkonsums steht derzeit für die medikamentöse Therapie in Deutschland nur Naltrexon zur Wahl, sodass Nalmefen aus den bereits angeführten Gründen eine wichtige therapeutische Alternative zu Naltrexon darstellt.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Tabelle 3-3: Jahresprävalenz (in %) 2012 alkoholabhängiger Erwachsener in Deutschland

	Jahresprävalenz Frauen	Jahresprävalenz Männer	Jahresprävalenz gesamt
	MW (in %) [95% KI]	MW (in %) [95% KI]	MW (in %) [95% KI]
Alter 18 - 64 ^{1,2}	2,0 [1,6; 2,5]	4,8 [4,0; 5,7]	3,4 [3,0; 3,9]
Alter ≥ 65 ²	0,64 [0,30; 1,41]	1,08 [0,56; 2,12]	0,72 [0,43; 1,22]
Quellen: ¹ Pabst et al. (2013), ² IFT (2014)			
MW = Mittelwert, KI = Konfidenzintervall			

Tabelle 3-4: Anzahl alkoholabhängiger Erwachsener (gesamt, nach Alkoholkonsum, Diagnose, Behandlung)

	Wohnbevölkerung N (abs.)	GKV-Gemeinschaft N (abs.)
Jahresprävalenz der Erkrankung, MW [95% KI] ^{1, 2, 3}	1.860.000 [1.490.000; 2.360.000]	1.590.000 [1.260.000; 2.020.000]
Anzahl ambulant diagnostizierter Patienten, Summe (Min.; Max.) ^{1, 2, 4, 5}	586.000 (522.000; 649.000)	519.000 (463.000; 575.000)
Jahresprävalenz von alkoholabhängigen Patienten mit Alkoholkonsum auf mind. hohem WHO-Risikoniveau (Frauen >40g/Tag; Männer >60g/Tag), MW [95% KI] ^{1, 2}	463.000 [372.000; 583.000]	393.000 [315.000; 498.000]
<p>Quellen: Werte sind gerundet; eigene Berechnungen von ¹Lundbeck (2014) nach ²IFT (2014), ³Pabst et al. (2013), ⁴Universität Duisburg-Essen (2013), ⁵BARMER GEK (2012)</p> <p>Populationsbezug für Wohnbevölkerung ist Zensus (2013); für GKV-Gemeinschaft BMG (2013), Stand der Epidemiologie 2009 bis 2012</p> <p>N = Anzahl, MW = Mittelwert, KI = Konfidenzintervall, Min. = Minimum, Max.= Maximum</p>		

Zahl Alkoholabhängiger in Deutschland

Das Institut für Therapieforschung (IFT) untersucht regelmäßig die Jahresprävalenz alkoholabhängiger Erwachsener in Deutschland (IFT 2014, Pabst et al. 2013). Auf Basis der aktuell verfügbaren Stichprobe für das Jahr 2012 sind ca. 3,4 % der Erwachsenen in der Altersgruppe 18 bis 64 Jahre an einer Alkoholabhängigkeit erkrankt (Tabelle 3-3). Die Prävalenz in 2012 liegt bei Männern mit 4,8 % deutlich höher als bei Frauen, die 2,0 % beträgt. In der Altersgruppe der 18 bis 24 Jährigen Männer und Frauen ist die Prävalenzrate am höchsten (8,7 % bzw. 3,7 %). Mit zunehmendem Alter nehmen die Prävalenzwerte kontinuierlich ab.

Für die Altersgruppe der ≥65-Jährigen ergeben die Analysen des IFT eine geschätzte Gesamtprävalenz von 0,72 %, wobei bei Männern von einer Jahresprävalenz von 1,08 % und bei Frauen von 0,64 % auszugehen ist (IFT 2014: 7).

Für die ermittelte Prävalenz lässt sich die Gesamtzahl der Erwachsenen mit einer Alkoholabhängigkeit sowohl für die Wohnbevölkerung in Deutschland als auch für die GKV-Gemeinschaft (GKV = gesetzliche Krankenversicherung) schätzen, siehe Tabelle 3-4. In Deutschland sind gegenwärtig ca. 1,86 Mio. Erwachsene alkoholabhängig, wobei davon ca. 1,59 Mio. gesetzlich krankenversichert sind (IFT 2014: 7, Lundbeck 2014). Ca. 70 % der Alkoholabhängigen sind Männer.

Zahl diagnostizierter Alkoholabhängiger in Deutschland

In der ambulant-ärztlichen GKV-Versorgung werden pro Jahr zwischen 0,79 % und 1,03 % der erwachsenen Gesamtbevölkerung von niedergelassenen Vertragsärzten (GKV und PKV) gemäß F10.2 als alkoholabhängig diagnostiziert (Uni Duisburg-Essen 2013, IFT 2014, Barmer GEK 2012).

Gemäß der empirischen Analyse von Daten einer bundesweit tätigen Krankenkasse zur Versorgungssituation gesetzlich Krankenversicherter lag 2010 die ambulante Diagnoserate für Alkoholabhängigkeit (F10.2) insgesamt bei 0,79 % der Versicherten (≥ 18 Jahre) (Universität Duisburg-Essen 2013). Innerhalb einer mehrjährigen Auswertung zeigt sich, dass die Diagnoserate seit 2006 leicht angestiegen ist und zwei von drei der diagnostizierten, alkoholabhängigen Patienten männlich sind (Universität Duisburg-Essen 2013: 5).

Das IFT geht in seiner Expertise davon aus, dass die jährliche durchschnittliche Diagnoserate für Alkoholabhängigkeit durch niedergelassene Ärzte bei 1 % der erwachsenen Wohnbevölkerung liegt (IFT 2014: 11). Die Schätzungen des IFT beruhen auf Diagnosedaten des Zentralinstituts der Ärzteschaft (ZI) für das Bundesgebiet aus dem Jahr 2009.

Der Barmer GEK Report aus dem Jahr 2012 liefert ähnliche Ergebnisse wie das IFT. Die Barmer GEK ermittelt für das Jahr 2010 eine Diagnoserate für die Alkoholabhängigkeit in der ambulant ärztlichen Versorgung von insgesamt 1,03 % der GKV-Gemeinschaft (Barmer GEK 2012: 90).

Für die Schätzung der Gesamtzahl diagnostizierter Alkoholabhängiger (≥ 18 Jahre) in der Wohnbevölkerung ergeben sich somit aktuell ca. 522 Tsd. bis 649 Tsd. Erwachsene was gemittelt einen Wert von ca. 586 Tsd. Patienten ergibt (siehe **Tabelle 3-4**). Die Zahl diagnostizierter Alkoholabhängiger in der GKV-Gemeinschaft kann auf ca. 463 Tsd. bis 575 Tsd. geschätzt werden was gemittelt einen Wert von ca. 519 Tsd. Patienten ergibt; zwei von drei diagnostizierten GKV-Versicherten sind männlich (Universität Duisburg-Essen 2013, IFT 2014). Die epidemiologischen Datenauswertungen zur ambulanten Diagnoserate von alkoholabhängig Erkrankten ergeben, dass von den bundesweit ca. 1,86 Mio. Alkoholabhängigen der Wohnbevölkerung und ca. 1,59 Mio. Alkoholabhängigen der GKV-Gemeinschaft jährlich ca. jeder Dritte ärztlich diagnostiziert wird (Lundbeck 2014).

Alkoholabhängige mit mindestens hohem Alkoholkonsum (Frauen >40g/Tag; Männer >60g/Tag)

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat Risikoniveaus für den Alkoholkonsum definiert (WHO 2000). Laut IFT (2014) trinken 25,15 % der alkoholabhängigen Erwachsenen in Deutschland monatliche Alkoholmengen, die nach WHO-Risikoklassifikation mindestens einem hohem Risikoniveau entsprechen (Frauen >40g/Tag; Männer >60g/Tag). Geschlechtsbezogene Analysen zeigen, dass 27,43 % der alkoholabhängigen Männer und 19,09 % der Frauen auf mindestens hohem Risikoniveau Alkohol trinken.

Auf Basis dieser IFT-Schätzungen kann man davon ausgehen, dass in Deutschland gegenwärtig ca. 463 Tsd. alkoholabhängige Erwachsene der Wohnbevölkerung Alkohol auf einem mindestens hohen WHO-Risikoniveau trinken (siehe **Tabelle 3-4**). In der GKV-Gemeinschaft trinken ca. 393 Tsd. Alkoholabhängige auf einem mindestens hohen WHO-Risikoniveau. Die Zahl betroffener Männer, die auf mindestens hohem WHO-Risikoniveau trinken, liegt bundesweit bei etwa 355 Tsd. Alkoholabhängigen in der Wohnbevölkerung und ca. 296 Tsd. in der GKV-Gemeinschaft. Ca. 75 % der alkoholabhängigen Patienten mit mindestens hohem Risikokonsum sind männlich (Lundbeck 2014).

Zahl behandelter Alkoholabhängiger i. S. der Abstinenz in Deutschland

Die Behandlung der Alkoholabhängigkeit i.S. der Abstinenz beinhaltet üblicherweise eine qualifizierte Entgiftung, gefolgt von einer Entwöhnung und Rückfallprävention (siehe Abschnitt 3.2.1). In Deutschland werden diese Behandlungen in der Regel stationär oder teilstationär in Krankenhäusern und Rehabilitationskliniken erbracht.

Das IFT ermittelt auf Basis von bundesweiten Krankenhausdaten des Jahres 2012 aus insgesamt ca. 143 Tsd. Krankenhausfällen der Wohnbevölkerung mit der Hauptdiagnose F10.2 die Zahl von ca. 59,8 Tsd. Alkoholabhängigen, die in einem qualifizierten Entzug (QE) behandelt wurden (IFT 2014: 13, 19), wobei ca. 72,7 % dieser Patienten Männer sind. Die Anzahl der gesetzlich Krankenversicherten mit einer Alkoholabhängigkeit und einem QE kann bundesweit auf ca. 51,5 Tsd. geschätzt werden (Lundbeck 2014).

Auf Basis der Auswertungen von bundesweiten Daten des Statistischen Bundesamtes und der deutschen Rentenversicherung (DRV) für das Jahr 2012 durch das IFT (2014) kann man davon ausgehen, dass bundesweit ca. 39 Tsd. Alkoholabhängige in Form einer Entwöhnungsbehandlung rehabilitiert werden, wobei davon ca. 33,5 Tsd. gesetzlich krankenversichert sind (IFT 2014: 21, Lundbeck 2014). Bei konservativer Rechnung (entweder Entgiftung oder Entwöhnung) werden demnach maximal 98,8 Tsd. Alkoholabhängige pro Jahr im Sinne der Abstinenz behandelt, davon sind ca. 85 Tsd. gesetzlich krankenversichert.

Da jedoch alkoholabhängige Patienten nach den aktuellen Leitlinien der AWMF (siehe Abschnitt 3.2.1) aus der Entgiftung in die Entwöhnung als Folgetherapie übergehen sollten,

ist die reale Gesamtzahl vermutlich geringer, siehe Tabelle 3-5. Nach eigenen Berechnungen werden im Versorgungsalltag jährlich ca. 67,6 Tsd. Alkoholabhängige in der Wohnbevölkerung und davon ca. 58,3 Tsd. alkoholabhängige in der GKV-Gemeinschaft im Sinne einer Abstinenztherapie behandelt (Lundbeck 2014).

Tabelle 3-5: Alkoholabhängige mit Abstinenzbehandlung in 2012

	Wohnbevölkerung N (abs.)	GKV-Gemeinschaft N (abs.)
Patienten mit Qualifizierter Entgiftung und Entwöhnung, Summe ^{1,2}	31.200	27.000
Patienten mit Qualifizierter Entgiftung und keiner Entwöhnung, Summe ^{1,2}	28.600	24.600
Patienten mit keiner qualifizierten Entgiftung, aber Entwöhnung, Summe ^{1,2}	7.800	6.700
Anzahl Alkoholabhängiger mit Abstinenzbehandlung, Gesamtsumme ^{1,2}	67.600	58.300
Quellen: Werte sind gerundet; Eigene Berechnungen nach ¹ Lundbeck (2014), ² IFT (2014: 24)		

Dies legt die Expertise des IFT anhand öffentlich zugänglicher Versorgungsdaten, vor allem aus Rehabilitationskliniken in Deutschland nahe. Es kann davon ausgegangen werden, dass ca. 80 % der Patienten in der Entwöhnung vorher eine QE hatten und die Zahl der jährlichen QE höher ist als der Entwöhnungen desselben Jahres (IFT 2014: 24). Zusammenfassend ergeben die Berechnungen, dass gegenwärtig nur ca. 4 % der erkrankten Alkoholabhängigen und ca. 11 % der ambulant diagnostizierten Alkoholabhängigen im Sinne der Abstinenz stationär oder teilstationär behandelt werden (Lundbeck 2014).

In der ambulanten Versorgung werden erbrachte ärztliche Leistungen über den Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) abgerechnet. Im EBM existieren jedoch keine spezifischen Abrechnungsziffern für die Behandlung alkoholabhängiger Patienten, die einen Rückschluss auf Behandlungsziele zulassen. Im Gegensatz zur Abstinenzbehandlung, die im stationären oder teilstationären Versorgungssystem erbracht wird, können daher für die ambulante Versorgung keine Patientenzahlen im Hinblick auf die Therapieziele Abstinenz oder Trinkmengenreduktion ermittelt werden.

Inzidenz von Alkoholabhängigkeit

Das IFT schätzt die Inzidenzrate für Alkoholabhängigkeit pro Jahr auf ca. 0,1 %, wobei Männer eine höhere Inzidenzrate (0,13 %) als Frauen (0,06 %) aufweisen (IFT 2014: 10).

Auf Basis der IFT-Schätzung zur Inzidenz von Alkoholabhängigkeit in Deutschland entspricht dies pro Jahr ca. 75,5 Tsd. Neuerkrankungen in der Wohnbevölkerung und ca. 65,3 Tsd. in der GKV-Gemeinschaft. Die Zahl neuerkrankter Männer beträgt in der Wohnbevölkerung ca. 50,9 Tsd. und in der GKV-Gemeinschaft ca. 43 Tsd. Die Anzahl neuerkrankter Frauen beträgt aktuell in der Wohnbevölkerung 24,6 Tsd. und in der GKV-Gemeinschaft ca. 22,3 Tsd. (IFT 2014: 10, Lundbeck 2014).

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Trend der Prävalenz für Alkoholabhängigkeit in Deutschland

Die durch das IFT berechnete jährliche Prävalenzrate von ca. 3,4 % (Frauen = 2,0 %; Männer = 4,8 %) kann keine Aussagen zum langfristigen Trend der Prävalenz liefern. Das IFT ermittelt seit 1997 die Prävalenz der Alkoholabhängigkeit in mehreren Erhebungen für die erwachsene Bevölkerung, wobei die aktuelle Erhebung sich auf 2012 bezieht (IFT 2014: 8, 9). Hieraus geht hervor, dass zwischen 1997 und 2006 nur leichte Schwankungen zu beobachten waren und sich die Prävalenz zwischen 2,6 % und 2,8 % relativ konstant entwickelt hat. Jedoch hat es zwischen 2006 und 2012 einen Anstieg der Prävalenz für Alkoholabhängigkeit gegeben (IFT 2014: 8, Pabst et al. 2013, Pabst/Kraus 2008).

Das IFT kann keine Prognosen über die Entwicklung der Gesamtzahl der Alkoholabhängigen in Deutschland für die nächsten Jahre treffen (IFT 2014: 9).

Trend der Inzidenz von Alkoholabhängigkeit in Deutschland

Die Schätzung des IFT von ca. 0,1 % als jährliche Inzidenzrate ist auf Basis der letzten verfügbaren Jahresprävalenz für das Jahr 2012 berechnet worden. Diese Jahresinzidenz kann jedoch keine Prognosen zum langfristigen Trend liefern. Die Berechnung der Inzidenz ist maßgeblich von der Höhe der Prävalenz abhängig (IFT 2014: 9). In den ermittelten jährlichen Prävalenzraten ist von 2006 auf 2012 ein Anstieg zu beobachten, so dass die aktuell berechnete Inzidenzrate eher als Orientierungswert für weitere epidemiologische Analysen dienen kann.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6: die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)¹	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)¹
Selincro [®] (Nalmefen)	275.000 (258.000; 292.000)	234.000 (220.000; 248.000)
¹ = MW inkl. Angabe der Unsicherheit (Min.; Max.) MW = Mittelwert, Min. = Minimum, Max.= Maximum Quelle: Werte sind gerundet; eigene Berechnungen von Lundbeck (2014) für Erwachsene >18 Jahre; Populationsbezug für BRD ist Zensus (2013) und für GKV BMG (2013), Stand der Epidemiologie 2009 bis 2012		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6: unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

GKV-Zielpopulation Selincro[®] (Nalmefen)

Das Anwendungsgebiet von Selincro[®] (Nalmefen) ist in der Fachinformation, Abschnitt 4.1 wie folgt beschrieben (Lundbeck/Selincro[®] 2013):

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.

Auf Basis dieser Fachinformationen (FI) von Selincro[®] (Nalmefen) lassen sich drei Kriterien ableiten, die für die Berechnung der Zielpopulation in der Wohnbevölkerung und in der GKV-Gemeinschaft berücksichtigt werden müssen:

1. Diagnostizierte erwachsene alkoholabhängige Patienten, die Alkohol auf mindestens hohem WHO-Risikoniveau konsumieren (Frauen >40g/ Tag, Männer >60g/ Tag).
2. Patienten, bei denen keine Notwendigkeit einer sofortigen Entgiftungsbehandlung, d.h. keine unmittelbare Notwendigkeit z.B. eines qualifizierten Entzugs (QE) besteht sowie bei denen keine körperlichen Entzugserscheinungen vorliegen.
3. Mit Selincro[®] (Nalmefen) dürfen nur diejenigen Patienten behandelt werden, die zwei Wochen nach dem Erstbesuch beim Arzt weiterhin auf mindestens hohem WHO-Risikoniveau Alkohol trinken.

Tabelle 3-7: Zielpopulation für Selincro[®] (Nalmefen) in Deutschland und GKV

	Wohnbevölkerung N (abs.)	GKV-Gemeinschaft N (abs.)
Anzahl ambulant diagnostizierter Patienten, MW (Min.; Max.) ¹	586.000 (522.000; 649.000)	519.000 (463.000; 575.000)
Jahresprävalenz von alkoholabhängigen Patienten mit Alkoholkonsum auf mind. hohem WHO-Risikoniveau (Frauen >40g/Tag; Männer >60g/Tag), MW [95% KI] ¹	463.000 [372.000; 583.000]	393.000 [314.000; 498.000]
Anzahl von Patienten in Abstinenzbehandlung (QE, Entwöhnung), MW ¹	67.600	58.300

Anteil von Patienten in Abstinenzbehandlung (QE, Entwöhnung) an den ambulant diagnostizierten Patienten, MW (in %) ^{1,2}	11,5 %		11,2 %	
	Berechnung unter Berücksichtigung einer Abstinenzbehandlungsrate von 11,5 % *	Berechnung ohne Berücksichtigung einer Abstinenzbehandlung**	Berechnung unter Berücksichtigung einer Abstinenzbehandlungsrate von 11,2 % *	Berechnung ohne Berücksichtigung einer Abstinenzbehandlung**
Alkoholabhängige Patienten mit Alkoholkonsum auf mind. hohem WHO-Risikoniveau, MW ²	410.000	463.000	349.000	393.000
Alkoholabhängige Patienten die zwei Wochen nach dem Erstbesuch beim Arzt weiterhin auf mind. hohem WHO-Risikoniveau Alkohol trinken, MW ²	258.000	292.000	220.000	248.000
<u>Patientenzahl der Zielpopulation</u> , Gesamtsumme MW (Min.; Max.) ²	275.000 (258.000; 292.000)		234.000 (220.000; 248.000)	
<p>Quellen: Werte sind gerundet; ¹Tab. 3-4 sowie eigene Berechnungen von ²Lundbeck (2014)</p> <p>N = Anzahl, MW = Mittelwert, KI = Konfidenzintervall, Min. = Minimum, Max.= Maximum, QE = qualifizierter Entzug</p> <p>* Berechnung in der Annahme, dass Patienten mit Alkoholkonsum auf mind. hohem WHO-Risikoniveau anteilig eine Abstinenzbehandlung erfahren</p> <p>** Berechnung in der Annahme, dass Patienten mit Alkoholkonsum auf mind. hohem WHO-Risikoniveau keine Abstinenzbehandlung erfahren</p>				

Der Algorithmus zur Berechnung der Zielpopulation von Selincro[®] (Nalmefen) in der Gesamtbevölkerung und der GKV-Gemeinschaft ist in Tabelle 3-7 schematisch dargestellt. Die Anzahl der alkoholabhängigen Patienten mit einem mindestens hohen WHO-Risikotrunklevel entspricht ca. 463 Tsd. Patienten in der Wohnbevölkerung, wobei ca. 393 Tsd. Erkrankte der GKV-Gemeinschaft angehören. Es wird (konservativ) davon ausgegangen, dass diese Alkoholabhängigen Zugang zur ambulant-ärztlichen Versorgung haben und alle diagnostiziert sind (siehe Abschnitt 3.2.3)

Die Reduktionsbehandlung mit Selincro[®] (Nalmefen) darf bei alkoholabhängigen Patienten eingeleitet werden, für die keine sofortige Entgiftung oder Abstinenz erforderlich ist. Von den diagnostizierten Patienten in der Gesamtbevölkerung werden ca. 11,5 % im Sinne einer Abstinenzbehandlung (qualifizierter Entzug, Entwöhnung) therapiert; in der GKV-Gemeinschaft liegt der Anteil bei ca. 11,2 %. Da nicht abschätzbar ist, wie hoch die Anzahl der diagnostizierten alkoholabhängigen Patienten mit Alkoholkonsum auf mindestens hohem WHO-Risikoniveau ist, die sofort eine Abstinenzbehandlung erfahren müssen, werden jeweils zwei Berechnungen für die Gesamtbevölkerung und die GKV-Gemeinschaft durchgeführt. In der ersten Berechnung ist die Annahme getroffen, dass ein Teil der Patienten eine sofortige Abstinenzbehandlung erfährt. In der zweiten Berechnung ist die Annahme getroffen, dass eine sofortige Abstinenzbehandlung nicht erforderlich ist. Die Berechnungen ergeben ein Patientenkollektiv von ca. 410 Tsd. bis 463 Tsd. in der Wohnbevölkerung und ca. 349 Tsd. bis 393 Tsd. in der GKV-Gemeinschaft.

Mit Selincro[®] dürfen nur diejenigen Patienten behandelt werden, die zwei Wochen nach dem Erstbesuch beim Arzt weiterhin auf mindestens hohem WHO-Risikoniveau trinken. Hintergrund hierfür ist, dass Patienten aufgrund des Erstbesuchs und ohne pharmakotherapeutische Behandlung den Alkoholkonsum signifikant reduzieren (Lundbeck/Selincro[®] 2013: 3). Weil Versorgungsdaten nicht vorliegen, kann dieser Anteil aus den Zulassungsstudien von Selincro[®] quantifiziert werden. In Tabelle 3-8 ist der Anteil der Patienten pro Zulassungsstudie dargestellt, der zwischen dem ersten Besuch (Screening) und der Randomisation, d.h. ohne jegliche pharmakologische Behandlung den Trinkkonsum signifikant reduziert hat. Die Auswertung der klinischen Daten ergibt, dass ca. 37 % der Patienten den Alkoholkonsum ohne jegliche pharmakologische Behandlung signifikant reduziert haben und damit gemäß der Zulassung nicht mit Selincro[®] (Nalmefen) behandelt werden dürfen.

Tabelle 3-8: Alkoholmengenreduktion zw. Screening und Randomisation vor Therapiebeginn mit Selincro[®] (Nalmefen)

klinische Studie	Patienten mit Alkoholkonsum auf mind. hohem WHO-Risikoniveau zum Zeitpunkt des Screenings (N)	Patienten mit Alkoholkonsum auf mind. hohem WHO-Risikoniveau zum Zeitpunkt der Randomisation (N)	Anteil Patienten, die den Alkoholkonsum zwischen Screening und Randomisation signifikant reduziert haben (%)
12014A	452	339	25
12023A	511	301	41
12013A	342	185	46
Gesamt (abs., rel.)	1305	825	37

Quellen: eigene Berechnungen nach Lundbeck (2012a: 34, 44, 54), Lundbeck (2012b: 26, 28)

Def. mindestens hoher WHO-Alkoholkonsum = Frauen >40g/Tag; Männer >60g/ Tag

Für die Ableitung der Zielpopulation im Versorgungsalltag hat dies zur Folge, dass 63 % (100 % - 37 %) der bisher ermittelten Patientengruppe für die Reduktionstherapie mit Selincro[®] (Nalmefen) in Frage kommen. Dies entspricht bundesweit einer Zielpopulation in der Wohnbevölkerung von ca. 275 Tsd. Patienten und in der GKV-Gemeinschaft von ca. 234 Tsd. Patienten.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV ¹
Selincro [®] (Nalmefen)	Zielpopulation gemäß Anwendungsgebiet [#]	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen	234.000 (220.000; 248.000)
¹ = MW inkl. Angabe der Unsicherheit (Min.; Max.), MW = Mittelwert [#] = Def. Anwendungsgebiet: Erwachsene Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit, deren Alkoholkonsum sich 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.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die epidemiologischen Daten für die Alkoholabhängigkeit in Deutschland und die Ableitung der Zielpopulation für Selincro[®] (Nalmefen), wie sie in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 beschrieben wurde, ergibt für die GKV-Gemeinschaft eine Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen von ca. 234 Tsd. Erkrankten.

Für diese Patientengruppe ist insgesamt ein beträchtlicher Zusatznutzen bei der Behandlung mit Selincro[®] (Nalmefen) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Naltrexon) belegt (siehe Abschnitt 4.4.3). Der Zusatznutzen durch die Behandlung mit Selincro[®] (Nalmefen) ist für die Patienten von großer therapeutischer Relevanz.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Bevölkerungszahl (bundesweit) und Zahl gesetzlich Krankenversicherter (GKV)

Berechnungsgrundlage für die Bevölkerungszahl (gesamt, ≥ 18 Jahre) ist die Zensusdatenbank für das Jahr 2011 der Statistischen Ämter des Bundes und der Länder mit Stand vom 9. Mai 2011 (Zensus 2013). Aktuellere Daten der Zensusdatenbank sind nicht regelhaft nach relevanten Alters- und Geschlechtsgruppen, die wesentlich für die Analyse epidemiologischer Daten sind, online verfügbar. Zudem verwendet das IFT in seiner Expertise für die Epidemiologie der Alkoholabhängigkeit ebenfalls die Zensusdatenbank.

Für die Ermittlung der aktuellen GKV-Versichertenzahl (gesamt, ≥ 18 Jahre) wird die KM 6-Statistik des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG 2013) mit Stand vom 1. Juli 2013 verwendet. Die empfohlene BMG-Quelle für GKV-Zahlen in Abschnitt 3.2.4 ist für eine aktuelle epidemiologische Analyse mit Alters- und Geschlechtsgruppen nicht adäquat nutzbar, weil z.B. nicht die Zahl der Erwachsenen (≥ 18 Jahre) für Männer und Frauen zur Verfügung stehen.

Epidemiologie zur Prävalenz, Diagnoserate und Inzidenz der Alkoholabhängigkeit

Die Analysen und Schätzungen zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz der Alkoholabhängigkeit für die Versorgung in Deutschland stammen weitestgehend vom IFT (2014). Das IFT erhebt in Deutschland regelmäßig Versorgungsdaten auf Basis des epidemiologischen Suchtsurvey (ESA) sowie weiterer epidemiologischer Daten im Rahmen der Deutschen Suchthilfestatistik (DSHS). Die Daten zur Prävalenz der Alkoholabhängigkeit bei Erwachsenen stammen aus dem Epidemiologischen Suchtsurvey (ESA) des IFT für das Jahr 2012, einer bundesweiten Befragung zu Substanzkonsum und substanzbezogenen Störungen in der deutschen Allgemeinbevölkerung. Die Kriterien der Alkoholabhängigkeit wurden nach DSM-IV (303.90) erfasst. Die Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen (DHS) greift regelmäßig auf Auswertungen des IFT zu, wobei die aktuelle Erhebung aus dem Jahr 2012 bis dato noch nicht übernommen wurde (Lehner/Kepp 2013).

Ergänzend steht zur Bestimmung der aktuellen Prävalenz der Alkoholabhängigkeit bei GKV-Versicherten eine bundesweite Krankenkassenauswertung der Universität Duisburg-Essen (Universität Duisburg-Essen 2013) für die Jahre 2006 bis 2010 zur Verfügung.

Öffentliche verfügbare Publikationen wie der BARMER GEK Report für das Jahr 2010 (Barmer GEK 2012) sowie alle zitierten, aber unpublizierten Volltexte und Datenauswertungen von Lundbeck, werden als Data on File bereitgestellt (z.B. Lundbeck 2014).

Eigene Berechnungen zu Abschnitt 3.2.3 bis 3.2.5 Prävalenz, Zielpopulation und Patientengruppen mit therapeutischem Zusatznutzen

Alle eigene Analysen zur Berechnung der Bevölkerungs- und Patientenzahlen für die Abschnitte 3.2.3 bis 3.2.5 werden als Referenz bereitgestellt (Lundbeck 2014).

Die Morbiditätsverteilung, die sich aus den epidemiologischen Studien zu Deutschland oder zur GKV ergibt, wird unabhängig vom Versichertenstatus hochgerechnet.

Die Angabe der Unsicherheit wird in allen eigenen Analysen – soweit aus der Epidemiologie verfügbar - durch Konfidenzintervalle (unteres und oberes Konfidenzintervall), Minima und Maxima sowie durch Alters- und Geschlechtsstratifizierung abgebildet.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Adams, A./Effertz, T. (2011): Volkswirtschaftliche Kosten des Alkohol- und Tabakkonsums. In: Singer, M. V./Batra, A./Mann, K. (Hg.): Alkohol und Tabak: Grundlagen und Folgeerkrankungen. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, S. 57-62.
2. AGDHA (Australian Government Department of Health and Ageing) (2009): Guidelines for the Treatment of Alcohol Problems. Secondary Guidelines for the Treatment of Alcohol Problems.
3. Agrawal, A./Lynskey, M. T. (2008): Are there genetic influences on addiction: evidence from family, adoption and twin studies. In: Addiction, Bd. 103, H. 7, S. 1069-1081.
4. AMIS (Arzneimittelinformationssystem des DIMDI) (2014a): Antabus: Handelsname von Disulfiram im Indikationsgebiet Alkoholabhängigkeit. Online im Internet unter <https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/Search> (20.6.2014).

5. AMIS (Arzneimittelinformationssystem des DIMDI) (2014b): Antabus®: Zulassungsstatus in Deutschland. Online im Internet unter <https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/Documents-display> (20.6.2014).
6. Ashley (1977): Morbidity in Alcoholics. In: Archives of Internal Medicine, Bd. 137.
7. Barmer GEK (2012): Gesundheitsreport 2012. Online im Internet unter <https://www.barmer-gek.de/barmer/web/Portale/Versicherte/Rundum-gutversichert/Infothek/Wissenschaft-Forschung/Reports/Reports-2012/Laenderreports-2012/Laenderreports-2012.html> (25.6.2014).
8. Barr, C. S./Schwandt, M./Lindell, S. G./Chen, S. A./Goldman, D./Suomi, S. J./Higley, J. D./Heilig, M. (2007): Association of a functional polymorphism in the mu-opioid receptor gene with alcohol response and consumption in male rhesus macaques. In: Archives of General Psychiatry, Bd. 64, H. 3, S. 369-376.
9. Benkert, O./Hippius, H. (2003): Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. Berlin: Springer Medizin Verlag.
10. Berglund, M./Thelander, S./Salaspuro, M./Franck, J./Andreasson, S./Ojehagen, A. (2003): Treatment of alcohol abuse: an evidence-based review. In: Alcohol Clin.Exp.Res, Bd. 27, H. 10, S. 1645-1656.
11. BMG (Bundesministerium für Gesundheit) (2013): Km6 Daten. Online im Internet unter http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM6_2012_121120.xls (25.6.2014).
12. 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 (25.6.2014).
13. Bode, J. C. (1993): Alkoholabusus als Krankheitsursache in einer Abteilung für innere Medizin mit Schwerpunkt Gastroenterologie und Hepatologie. In: Leber Magen Darm, Bd. 23, H. 6, S. 244-250.
14. Bruijnzeel, A. W. (2009): kappa-Opioid receptor signaling and brain reward function. In: Brain Res Rev, Bd. 62, H. 1, S. 127-146.
15. Caetano, R./Tam, T./Greenfield, T./Cherpitel, C./Midanik, L. (1997): DSM-IV alcohol dependence and drinking in the U.S. population: a risk analysis. In: Ann.Epidemiol., Bd. 7, H. 8, S. 542-549.
16. Casswell, S./Thamarangsi, T. (2009): Reducing harm from alcohol: call to action. In: Lancet, Bd. 373, H. 9682, S. 2247-2257.

17. CEMTV (Sundhedsstyrelsen Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering) (2006): Alkoholbehandling – en medicinsk teknologivurdering. In: Medicinsk Teknologivurdering, Bd. 8, H. 2.
18. Chiara G.d./Imperato, A. (1988): Opposite effects of mu and kappa opiate agonists on dopamine release in the nucleus accumbens and in the dorsal caudate of freely moving rats. In: J Pharmacol.Exp.Ther., Bd. 244, H. 3, S. 1067-1080.
19. Clapp, P./Bhave, S. V./Hoffman, P. L. (2008): How Adaptation of the Brain to Alcohol Leads to Dependence: A Pharmacological Perspective. In: Alcohol Res Health, Bd. 31, H. 4, S. 310-339.
20. Desitin/Adepend® (2013): Desitin Arzneimittel GmbH, Fachinformation Adepend® Stand Mai 2013.
21. 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 (24.6.2014).
22. DG-Sucht (Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie) und DGPPN (Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, P. u. N. (2006): Leitlinie Postakutbehandlung alkoholbezogener Störungen. Online im Internet unter http://www.dg-sucht.de/fileadmin/user_upload/pdf/leitlinien/awmf_postakutbehandlung_Alkohol.pdf (24.6.2014).
23. DHS (Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V.) (2003): Alkoholabhängigkeit (= Suchtmedizinische Reihe, Band 1).
24. 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).
25. Ebert, D./Loew, T. (2011): Psychiatrie systematisch. Bremen: UNI-MED Verlag AG.
26. ECNP (European College of Neuropsychopharmacology) (2003): ECNP Consensus Meeting March 2003 Guidelines for the investigation of efficacy in substance use disorders. In: European Neuropsychopharmacology, Bd. 16, S. 224-230.
27. EMA (European Medicines Agency) (2010): Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence. EMA/CHMP/EWP/20097/2008. Online im Internet unter http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/03/WC500074898.pdf (25.6.2014).
28. Feltenstein, M. W./See, R. E. (2008): The neurocircuitry of addiction: an overview. In: Br J Pharmacol., Bd. 154, H. 2, S. 261-274.

29. Feuerlein, W. (2005): Individuelle, soziale und epidemiologische Aspekte des Alkoholismus. In: Singer/M./Teyssen, S. (Hg.): Alkohol und Alkoholfolgekrankheiten. Heidelberg: S. 42-54.
30. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss) (2011): Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Durchführung der Psychotherapie.
31. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss) (2014): 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 Verordnungsweise 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-Verordnungseinschraenkungen_2014-05-13.pdf (27.6.2014).
32. Garbutt, J. C./Kranzler, H. R./O'Malley, S. S./Gastfriend, D. R./Pettinati, H. M./Silverman, B. L./Loewy, J. W./Ehrich, E. W. (2005): Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial. In: JAMA: The Journal of the American Medical Association, Bd. 293, H. 13, S. 1617-1625.
33. Gastfriend, D. R./Garbutt, J. C./Pettinati, H. M./Forman, R. F. (2007): Reduction in heavy drinking as a treatment outcome in alcohol dependence. In: J Subst Abuse Treat, Bd. 33, H. 1, S. 71-80.
34. Gerke, P./Hapke, U./Rumpf, H. J./John, U. (1997): Alcohol-related diseases in general hospital patients. In: Alcohol Alcohol, Bd. 32, H. 2, S. 179-184.
35. GGZ (Geestelijke Gezondheidszorg Nederland) (2009): Multidisciplinaire Richtlijn: Stoornissen in het Gebruik van Alcohol.
36. Gianoulakis, C. (2001): Influence of the endogenous opioid system on high alcohol consumption and genetic predisposition to alcoholism. In: J Psychiatry Neurosci, Bd. 26, H. 4, S. 304-318.
37. Gilpin, N. W./Koob, G. F. (2008): Neurobiology of Alcohol Dependence: Focus on Motivational Mechanisms. In: Alcohol Res Health, Bd. 31, H. 3, S. 185-195.
38. Heilig, M./Egli, M. (2006): Pharmacological treatment of alcohol dependence: target symptoms and target mechanisms. In: Pharmacol.Ther., Bd. 111, H. 3, S. 855-876.
39. Heilig, M./Koob, G. F. (2007): A key role for corticotropin-releasing factor in alcohol dependence. In: Trends Neurosci, Bd. 30, H. 8, S. 399-406.
40. Heilig, M./Goldman, D./Berrettini, W./O'Brien, C. P. (2011): Pharmacogenetic approaches to the treatment of alcohol addiction. In: Nat.Rev Neurosci, Bd. 12, H. 11, S. 670-684.

41. Hill, S. Y./Muka, D. (1996): Childhood psychopathology in children from families of alcoholic female probands. In: *J Am Acad.Child Adolesc.Psychiatry*, Bd. 35, H. 6, S. 725-733.
42. Hillemacher, T./Heberlein, A./Muschler, M. A./Bleich, S./Frieling, H. (2011): Opioid modulators for alcohol dependence. In: *Expert Opin.Investig.Drugs*, Bd. 20, H. 8, S. 1073-1086.
43. Hughes, J. C./Cook, C. C. (1997): The efficacy of disulfiram: a review of outcome studies. In: *Addiction*, Bd. 92, H. 4, S. 381-395.
44. IFT (Institut für Therapieforschung) (2014): Endbericht Expertise zu Alkoholabhängigkeit in Deutschland: Aktualisierung für das Datenjahr 2012. München.
45. Ingman, K./Hagelberg, N./Aalto, S./Nagren, K./Juhakoski, A./Karhuvaara, S./Kallio, A./Oikonen, V./Hietala, J./Scheinin, H. (2005): Prolonged central mu-opioid receptor occupancy after single and repeated nalmefene dosing. In: *Neuropsychopharmacology*, Bd. 30, H. 12, S. 2245-2253.
46. Kendler, K. S./Jacobson, K. C./Prescott, C. A./Neale, M. C. (2003): Specificity of genetic and environmental risk factors for use and abuse/dependence of cannabis, cocaine, hallucinogens, sedatives, stimulants, and opiates in male twins. In: *American Journal of Psychiatry*, Bd. 160, H. 4, S. 687-695.
47. Kiefer, F./Jahn, H./Tarnaske, T./Helwig, H./Briken, P./Holzbach, R./Kampf, P./Stracke, R./Baehr, M./Naber, D./Wiedemann, K. (2003): Comparing and combining naltrexone and acamprosate in relapse prevention of alcoholism: a double-blind, placebo-controlled study. In: *Archives of General Psychiatry*, Bd. 60, H. 1, S. 92-99.
48. Konopka, A./König, H. H. (2007): Direct and indirect costs attributable to alcohol consumption in Germany. In: *Pharmacoeconomics*, Bd. 25, H. 7, S. 605-618.
49. Koob, G. F./Volkow, N. D. (2010): Neurocircuitry of addiction. In: *Neuropsychopharmacology*, Bd. 35, H. 1, S. 217-238.
50. Koob, G. F. (2013): Theoretical frameworks and mechanistic aspects of alcohol addiction: alcohol addiction as a reward deficit disorder. In: *Curr Top.Behav.Neurosci*, Bd. 13, S. 3-30.
51. Kranzler, H. R./Tennen, H./Armeli, S./Chan, G./Covault, J./Arias, A./Oncken, C. (2009): Targeted naltrexone for problem drinkers. In: *J Clin.Psychopharmacol.*, Bd. 29, H. 4, S. 350-357.
52. Lauer-Fischer (2014): Antabus®: Ausservertriebstellung. Online im Internet unter https://webapo.lauer-fischer.de/Infosystem110101/?login=Lundbeck_HVAM&from=www.lauer-fischer.de&stand=15.06.2011&view=1 (20.6.2014).
53. Lehner, B./Kepp, J. (2013): Daten, Zahlen und Fakten. In: Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V. (Hg.): *Jahrbuch Sucht 2013*. Lengerich: Pabst, S. 10-37.

54. Lundbeck/Selincro® (2013): Lundbeck GmbH, Fachinformation Selincro® Stand Dezember 2013.
55. Lundbeck (Lundbeck A/S) (2012a): Nalmefene (Alcohol Dependence). Module 2.7.3. Summary of Clinical Efficacy. Data on File. Kopenhagen.
56. Lundbeck (Lundbeck A/S) (2012b): Nalmefene (Alcohol Dependence). Summary of Clinical Efficacy and Safety in the Target Population. Data on File. Kopenhagen.
57. Lundbeck (Lundbeck GmbH) (2014): Berechnungen zu Abschnitt 3.2.3 bis 3.2.5 Prävalenz, Zielpopulation und Patientengruppen mit the. Zusatznutzen. Data on File. Hamburg.
58. Mayo-Smith, M. F. (1997): Pharmacological management of alcohol withdrawal. A meta-analysis and evidence-based practice guideline. American Society of Addiction Medicine Working Group on Pharmacological Management of Alcohol Withdrawal. In: JAMA: The Journal of the American Medical Association, Bd. 278, H. 2, S. 144-151.
59. Mendez, M./Morales-Mulia, M. (2008): Role of mu and delta opioid receptors in alcohol drinking behaviour. In: Curr Drug Abuse Rev, Bd. 1, H. 2, S. 239-252.
60. Merck Serono/Campral® (2013): Merck Serono GmbH, Fachinformation Campral® Stand Juni 2013.
61. MoH-BC (Ministry of Health - British Columbia) (2011): Guidelines & Protocols Advisory Committee. Problem Drinking Part 1.
62. Moos, R. H./Moos, B. S. (2006): Rates and predictors of relapse after natural and treated remission from alcohol use disorders. In: Addiction, Bd. 101, H. 2, S. 212-222.
63. NDARC (National Drug and Alcohol Research Centre) (2003): Guidelines for the Treatment of Alcohol Problems. Commonwealth of Australia.
64. Nealey, K. A./Smith, A. W./Davis, S. M./Smith, D. G./Walker, B. M. (2011): kappa-opioid receptors are implicated in the increased potency of intra-accumbens nalmefene in ethanol-dependent rats. In: Neuropharmacology, Bd. 61, H. 1-2, S. 35-42.
65. NIAAA (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism - U.S.Department of Health and Human Services) (2005): Helping Patients who drink too much. A clinician's guide (= NIH Publication, 07-3769).
66. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) (2011): Alcohol-use disorders. Diagnosis, assessment and management of harmful drinking and alcohol dependence (= NICE clinical guideline, 115).
67. Nycomed/Antabus® (2008): Nycomed Deutschland GmbH, Fachinformation Antabus® Stand Mai 2008.
68. O'Malley, S. S./O'Connor, P. G. (2011): Medications for unhealthy alcohol use: across the spectrum. In: Alcohol Res Health, Bd. 33, H. 4, S. 300-312.

69. Oswald, L. M./Wand, G. S. (2004): Opioids and alcoholism. In: *Physiol Behav.*, Bd. 81, H. 2, S. 339-358.
70. Pabst, A./Kraus, L. (2008): Alkoholkonsum, alkoholbezogene Störungen und Trends. Ergebnisse des Epidemiologischen Suchtsurveys 2006. In: *Sucht*, Bd. 54, S. 36-46.
71. Pabst, A./Kraus, L./Gomes de Matos, E./Piontek, D. (2013): Substanzkonsum und substanzbezogene Störungen in Deutschland im Jahr 2012. In: *Sucht*, Bd. 59, H. 6, S. 321-331.
72. Rehm, J./Baliunas, D./Borges, G. L./Graham, K./Irving, H./Kehoe, T./Parry, C. D./Patra, J./Popova, S./Poznyak, V./Roerecke, M./Room, R./Samokhvalov, A. V./Taylor, B. (2010): The relation between different dimensions of alcohol consumption and burden of disease: an overview. In: *Addiction*, Bd. 105, H. 5, S. 817-843.
73. RKI (Robert Koch-Institut) (2008): Alkoholkonsum und alkoholbezogene Störungen (= Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 40).
74. Rösner, S./Hackl-Herrwerth, A./Leucht, S./Vecchi, S./Srisurapanont, M./Soyka, M. (2010): Opioid antagonists for alcohol dependence. In: *Cochrane Database Syst.Rev.*, H. 12.
75. Sanchez-Craig, M./Lei, H. (1986): Disadvantages to imposing the goal of abstinence on problem drinkers: an empirical study. In: *Br.J Addict.*, Bd. 81, H. 4, S. 505-512.
76. Schäfer, M./Heinz, A. (2005): Neurobiologie der Alkoholabhängigkeit. In: Singer/M./Teyssen, S. (Hg.): *Alkohol und Alkoholfolgekrankheiten*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, S. 480-487.
77. Singer, M./Teyssen, S. (2005): Allgemeine ärztliche Aspekte bei der Erkennung der Alkoholkrankheit und alkoholassoziierter Organschäden. In: Singer/M./Teyssen, S. (Hg.): *Alkohol und Alkoholfolgekrankheiten*. Heidelberg: S. 143-148.
78. SLD (Suomalainen Lääkäriseura Duodecim) (2010): Alkoholiongelmaisen hoito.
79. Sobell, M. B./Sobell, L. C. (2011): It is time for low-risk drinking goals to come out of the closet. In: *Addiction*, Bd. 106, H. 10, S. 1715-1717.
80. Soyka, M. (2005): Klinisch-psychiatrische Diagnostik des Alkoholismus. In: Singer/M./Teyssen, S. (Hg.): *Alkohol und Alkoholfolgekrankheiten*. Heidelberg: S. 130-142.
81. Soyka, M./Kranzler, H. R./Berglund, M./Gorelick, D./Hesselbrock, V./Johnson, B. A./Moller, H. J. (2008): World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Substance Use and Related Disorders, Part 1: Alcoholism. In: *World J Biol.Psychiatry*, Bd. 9, H. 1, S. 6-23.
82. Soyka, M./Rosner, S. (2010a): Nalmefene for treatment of alcohol dependence. In: *Expert Opin.Investig.Drugs*, Bd. 19, H. 11, S. 1451-1459.

83. Soyka, M./Rosner, S. (2010b): Emerging drugs to treat alcoholism. In: *Expert Opin.Emerg.Drugs*, Bd. 15, H. 4, S. 695-711.
84. Spanagel, R./Herz, A./Shippenberg, T. S. (1992): Opposing tonically active endogenous opioid systems modulate the mesolimbic dopaminergic pathway. In: *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.*, Bd. 89, H. 6, S. 2046-2050.
85. Spanagel, R./Kiefer, F. (2008): Drugs for relapse prevention of alcoholism: ten years of progress. In: *Trends Pharmacol.Sci.*, Bd. 29, H. 3, S. 109-115.
86. Spyra, A./Rychlik, R. P. T. (2013): Behandlungsempfehlungen zur Alkoholabhängigkeit- Ein Vergleich deutscher und internationaler Leitlinien. In: *Deutsch-Medizinische Wochenschrift (DMW)*, Bd. 138, H. 44, S. 2265-2270.
87. Stahl, S. M. (2008): Impulsivity, Compulsivity, and Addiction - Alcohol. In: *Stahl's Essential Psychopharmacology*. New York: Cambridge University Press, S. 551-559.
88. 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.
89. Tanda, G./Di, C. G. (1998): A dopamine-mu1 opioid link in the rat ventral tegmentum shared by palatable food (Fonzies) and non-psychostimulant drugs of abuse. In: *Eur.J Neurosci*, Bd. 10, H. 3, S. 1179-1187.
90. Tretter, F. (2000): *Suchtmedizin. Der suchtkranke Patient in Klinik und Praxis*. Stuttgart: Schattauer Verlag.
91. Universität Duisburg-Essen (2013): *Empirische Analyse der Versorgungssituation von Versicherten mit Alkoholabhängigkeit (ICD F10.2) auf abrechnungsrelevanten Daten. Endergebnisse Version 2. Beauftragt von Lundbeck. Essen.*
92. Vengeliene, V./Bilbao, A./Molander, A./Spanagel, R. (2008): Neuropharmacology of alcohol addiction. In: *Br J Pharmacol.*, Bd. 154, H. 2, S. 299-315.
93. 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.
94. Walker, B. M./Koob, G. F. (2008): Pharmacological evidence for a motivational role of kappa-opioid systems in ethanol dependence. In: *Neuropsychopharmacology*, Bd. 33, H. 3, S. 643-652.
95. Walker, B. M./Valdez, G. R./McLaughlin, J. P./Bakalkin, G. (2012): Targeting dynorphin/kappa opioid receptor systems to treat alcohol abuse and dependence. In: *Alcohol*, Bd. 46, H. 4, S. 359-370.
96. 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
(17.6.2014).

97. WHO (World Health Organization) (2004): Neuroscience of psychoactive substance use and dependence. Online im Internet unter http://www.who.int/substance_abuse/publications/en/Neuroscience.pdf (17.6.2014).
98. Zensus (Zensusdatenbank Zensus 2011 der Statistischen Ämter des Bundes und der Länder) (2013): Einwohnerzahl zum 9.Mai 2011. Online im Internet unter <https://ergebnisse.zensus2011.de/#StaticContent:00> (25.6.2014).

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, so dass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe*	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ¹	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) ¹
Selincro® (Nalmefen)	Zielpopulation im 3-Monatszeitraum* (= 91 Tage)	Bei Bedarf: An 61,3 % [58,6; 64] der Tage im 3-Monatszeitraum erfolgt Medikationseinnahme	56 [53; 58]	91 Tage* mit 56 [53; 58] Tabletten-einnahmen
Naltrexon	Zielpopulation im 3-Monatszeitraum* (= 91 Tage)	Kontinuierlich: Tägliche Medikationseinnahme im 3-Monatszeitraum	91	91 Tage* mit 91 Tabletten-einnahmen
Selincro® (Nalmefen)	Zielpopulation im 6-Monatszeitraum* (= 183 Tage)	Bei Bedarf: An 57,9 % [55,2; 60,6] der Tage im 6-Monatszeitraum erfolgt Medikationseinnahme	106 [101; 111]	183 Tage* mit 106 [101; 111] Tabletten-einnahmen
Naltrexon	Zielpopulation im 6-Monatszeitraum* (= 183 Tage)	Kontinuierlich: Tägliche Medikationseinnahme im 6-Monatszeitraum	183	183 Tage* mit 183 Tabletten-einnahmen
¹ = MW inkl. Angabe der Unsicherheit [95% KI], MW = Mittelwert				
* Zeitraum gemäß den Maßgaben der Verordnungseinschränkung in Anlage III Nummer 2 der Arzneimittel-Richtlinie (BMG 2014, GBA 2014)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat die Anlage III Nr. 2 der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009 am 20. Februar 2014 geändert; diese Änderung wurde am 13. Mai 2014 im Bundesanzeiger veröffentlicht und gilt seit diesem Zeitpunkt (BMG 2014, GBA 2014):

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.

Hieraus geht hervor, dass alle Medikamente zur Reduktion der Alkoholmenge bei Alkoholabhängigen bis zu einer Behandlungsdauer von 3 Monaten (= 91 Kalendertagen) und in Ausnahmefällen von bis zu 6 Monaten (= 183 Kalendertagen) erstattet werden. Daher werden im Folgenden alle Analysen für Selincro[®] (Nalmefen) und die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVt) Naltrexon für diese beiden Behandlungszeiträume dargestellt, wobei der 3-Monatszeitraum 91 Tagen entspricht und der 6-Monatszeitraum 183 Tagen.

Selincro[®] (Nalmefen)

Selincro[®] (Nalmefen) sollte bedarfsweise eingenommen werden (Lundbeck/Selincro[®] 2013: 3):

„Selincro[®] sollte nach Bedarf eingenommen werden; dies führte dazu, dass Patienten Selincro[®] im Durchschnitt ungefähr an der Hälfte der Tage einnahmen.“

Die Einnahme von 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 für den Studienzeitraum von 6 bis 12 Monaten. Jedoch ist es möglich die klinischen Studien für eine Therapiedauer von 1 bis 3 Monate und für 1 bis 6 Monate gesondert auszuwerten. 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 % der Tage und für die ersten 6-Monate mit 57,9 % der Tage berechnet (Lundbeck 2014a: Tab. 7,8); die Ergebnisse sind in Tabelle 3-11 dargestellt.

Tabelle 3-11: Mittlere, gewichtete Applikationsfrequenz Selincro[®] (Nalmefen)

	MW (in %)	±SE	95% KI	Tage im Behandlungszeitraum mit Medikationseinnahme ¹
Selincro [®] (Nalmefen) im 3-Monatszeitraum	61,3	0,014	[58,6; 64,0]	56 [53; 58]
Selincro [®] (Nalmefen) im 6-Monatszeitraum	57,9	0,014	[55,2; 60,6]	106 [101; 111]

Quelle: Lundbeck 2014a: Tab. 7, 8

¹ = MW [95% KI], MW = Mittelwert, SE = Standardfehler, KI = Konfidenzintervall

Aus den klinischen Studien zu Selincro[®] (Nalmefen) geht hervor, dass die mittlere, gewichtete Applikationsfrequenz von 61,3 % einer Tabletteneinnahme an 56 Tagen im Behandlungszeitraum von 3 Monaten entspricht; die Patienten nehmen durchschnittlich 56 Tabletten ein. Im 6-Monatsbehandlungszeitraum beträgt die mittlere, gewichtete Applikationsfrequenz 57,9 %; dies bedeutet, dass Patienten an 106 Tagen eine Tablette Nalmefen einnehmen was einer Gesamtmenge von durchschnittlich 106 Tabletten entspricht.

Laut den Fachinformationen von Selincro[®] (Nalmefen) ist die maximale Dosis pro Tag eine Tablette (18,06 mg), d.h. eine kontinuierliche Einnahme wäre theoretisch möglich. Aus den klinischen Studien zu Selincro[®] (Nalmefen) geht hervor, dass in den ersten 3 Monaten tatsächlich nur ca. 27,1 % der Patienten täglich eine Tablette Selincro[®] (Nalmefen) einnehmen (Lundbeck 2014a: Tab. 3). In einem Therapiezeitraum über 6 Monate nehmen im Durchschnitt 28,8 % der Patienten täglich eine Tablette ein (Lundbeck 2014a: 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 sondern bei Bedarf ein.

Naltrexon

Laut Fachinformation (Desitin/Adepend[®] 2013, Neuraxpharm/Naltrexon-HCI neuraxpharm[®] 2011) wird Naltrexon täglich in einer Dosierung von 50 mg eingenommen (1 Tablette enthält 50 mg Naltrexon). Bei einer 3 monatigen Behandlungsdauer mit 91 Tagen entspricht dies der Einnahme von 91 Tabletten. Bei einer 6 monatigen Behandlungsdauer mit 183 Tagen entspricht dies der Einnahme von 183 Tabletten Naltrexon (50 mg). Laut den

Fachinformationen ist eine Behandlungsdauer von mindestens drei Monaten empfohlen (Desitin/Adepend[®] 2013, Neuraxpharm/Naltrexon-HCl neuraxpharm[®] 2011).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus¹	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)¹
Selincro [®] (Nalmefen)	Zielpopulation im 3- Monatszeitraum* (= 91 Tage)	Bei Bedarf: An 61,3 % [58,6; 64] der Tage im 3-Monatszeitraum erfolgt Medikationseinnahme	91 Tage mit 56 [53; 58] Tabletteneinnahmen
Naltrexon	Zielpopulation im 3- Monatszeitraum* (= 91 Tage)	Kontinuierlich: Tägliche Medikationseinnahme im 3-Monatszeitraum	91 Tage mit 91 Tabletteneinnahmen
Selincro [®] (Nalmefen)	Zielpopulation im 6- Monatszeitraum* (= 183 Tage)	Bei Bedarf: An 57,9 % [55,2; 60,6] der Tage im 6-Monatszeitraum erfolgt Medikationseinnahme	183 Tage mit 106 [101; 111] Tabletteneinnahmen
Naltrexon	Zielpopulation im 6- Monatszeitraum* (= 183 Tage)	Kontinuierlich: Tägliche Medikationseinnahme im 3-Monatszeitraum	183 Tage mit 183 Tabletteneinnahmen
¹ = MW [95% KI], MW = Mittelwert, KI = Konfidenzintervall			
* Zeitraum gemäß den Maßgaben der Verordnungseinschränkung in Anlage III Nummer 2 der Arzneimittel-Richtlinie (BMG 2014, GBA 2014)			

Selincro[®] (Nalmefen) und die zweckmäßige Vergleichstherapie Naltrexon unterscheiden sich beim Behandlungsmodus. Selincro[®] (Nalmefen) wird bei Bedarf eingenommen, wohingegen Naltrexon kontinuierlich d.h. täglich einzunehmen ist. Beide Medikamente sind Alkoholentwöhnungsmittel und unterliegen den Maßgaben der Verordnungseinschränkung in Anlage III Nummer 2 der Arzneimittel-Richtlinie (BMG 2014, GBA 2014): eine Behandlungsdauer zu Lasten der GKV für bis zu 3 Monate bzw. bis zu 6 Monate ist zulässig.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d.h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrundeliegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)¹	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)¹
Selincro® (Nalmefen)	Zielpopulation im 3- Monatszeitraum* (= 91 Tage)	91 Tage mit 56 [53; 58] Tabletten-einnahmen	1*18 mg	Jahresdurchschnittsverbrauch = 56 [53; 58] Tabletten Jahresdurchschnittsverbrauch (mg) = 1.008 mg [954; 1.044]
Naltrexon	Zielpopulation im 3- Monatszeitraum* (= 91 Tage)	91 Tage mit 91 Tabletten-einnahmen	1* 50 mg	Jahresdurchschnittsverbrauch = 91 Tabletten Jahresdurchschnittsverbrauch (mg) = 4.550 mg
Selincro® (Nalmefen)	Zielpopulation im 6- Monatszeitraum* (= 183 Tage)	183 Tage mit 106 [101; 111] Tabletten-einnahmen	1*18 mg	Jahresdurchschnittsverbrauch = 106 [101; 111] Tabletten Jahresdurchschnittsverbrauch (mg) = 1.908 mg [1.818; 1.998]

Naltrexon	Ziel- population im 6- Monats- zeitraum* (= 183 Tage)	183 Tage mit 183 Tabletten- einnahmen	1* 50 mg	Jahresdurchschnitts- verbrauch = 183 Tabletten Jahresdurchschnitts- verbrauch (mg) = 9.150 mg
¹ = MW [95% KI]; MW = Mittelwert, KI = Konfidenzintervall * Zeitraum gemäß den Maßgaben der Verordnungseinschränkung in Anlage III Nummer 2 der Arzneimittel-Richtlinie (BMG 2014, GBA 2014)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Selincro[®] (Nalmefen)

Für Selincro[®] (Nalmefen) liegt zurzeit keine DDD für Deutschland vor, jedoch existiert vom WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology eine Empfehlung von 18 mg als Tagesdosis (WHO 2014), die auch gemäß der Fachinformation Selincro[®] die maximale Dosis ist (Lundbeck/Selincro[®] 2013). Ausgehend von 56 Tagen mit Tabletteneinnahmen pro Patient pro Jahr in einem Behandlungszeitraum von 3 Monaten ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 56 Tabletten a 18 mg pro Jahr bzw. ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.008 mg Wirkstoff. Für einen Behandlungszeitraum von 6 Monaten ergeben sich 106 Tage mit Tabletteneinnahmen pro Patient pro Jahr und ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 106 Tabletten a 18 mg bzw. ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.908 mg Wirkstoff pro Patient pro Jahr.

Naltrexon

Der Jahresdurchschnittsverbrauch von Naltrexon kann anhand der empfohlenen DDD von 50 mg berechnet werden (Fricke et al. 2014: 107). Für eine 3-monatige Behandlungsdauer mit 91 Tagen bei einer täglichen, kontinuierlichen Einnahme ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 91 Tabletten a 50 mg was einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 4.550 mg entspricht. Bei einem Behandlungszeitraum von 6 Monaten mit 183 Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient von 183 Tabletten a 50 mg was einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 9.150 mg entspricht.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)*	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro*
Selincro® (Nalmefen)	PZN: 10 10 92 64 AVP (inkl. MwSt.): <u>90,63 €</u> Oral, Packung mit 14 Filmtabletten (N2) mit jeweils 18,06 mg Nalmefen	AVP (inkl. MwSt.) nach Abzug gesetzlicher Rabatte: <u>84,42 €</u> pro Packung bzw. 6,03 € pro Tabl. (90,63 € minus Apo-Pflicht-Rabatt v. 1,80 € minus Hersteller-Rabatt v. 4,41 € = <u>84,42 €</u>)
Selincro® (Nalmefen)	PZN: 10 10 92 70 AVP (inkl. MwSt.) = <u>289,77 €</u> Oral, Packung mit 49 Filmtabletten (N3) mit jeweils 18,06 mg Nalmefen	AVP (inkl. MwSt.) nach Abzug gesetzlicher Rabatte: <u>272,53 €</u> bzw. 5,56 € pro Tabl. (289,77 € minus Apo-Pflicht-Rabatt v. 1,80 € minus Hersteller-Rabatt v. 15,44 € = <u>272,53 €</u>)

Naltrexon (Adepend [®])	PZN: 64 30 434 AVP (inkl. MwSt.) = <u>124,71 €</u> Oral, Packung mit 28 Filmtabletten (N2) mit jeweils 50 mg Naltrexon	AVP (inkl. MwSt.) nach Abzug gesetzlicher Rabatte: <u>114,28 €</u> bzw. 4,08 € pro Tabl. (124,71 € minus Apo-Pflicht-Rabatt v. 1,80 € minus Hersteller-Rabatt v. 8,63 € = <u>114,28 €</u>)
Naltrexon (Naltrexon HCl neuraxpharm [®])	PZN: 92 21 139 AVP (inkl. MwSt.) = <u>124,71 €</u> Oral, Packung mit 28 Filmtabletten (N2) mit jeweils 50 mg Naltrexon	AVP (inkl. MwSt.) nach Abzug gesetzlicher Rabatte: <u>117,50 €</u> bzw. 4,20 € pro Tabl. (124,71 € minus Apo-Pflicht-Rabatt v. 1,80 € minus Hersteller-Rabatt v. 5,41 € = <u>117,50 €</u>)
* Lauer Fischer 2014 (Stand: 15. Juli 2014)		
PZN = Pharmazentralnummer; AVP = Apothekenverkaufspreis; MwSt. = Mehrwertsteuer; Apo= Apotheke		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten bei Selincro[®] (Nalmefen) liegen auf Basis des Apothekenverkaufspreises (AVP) inkl. Mehrwertsteuer (MwSt.) mit 14 Filmtabletten (oral) pro Packung (N2) und je 18,06 mg Wirkstärke pro Filmtablette bei 90,63 €. Die Kosten nach Abzug gesetzlicher Rabatte von 6,21 € liegen bei 84,42 €. Die Höhe der gesetzlichen Rabatte von 6,21 € ergeben sich aus der Summe des Apotheken-Rabattes nach § 130 Absatz 1 SGB V von 1,80 € und des Hersteller-Rabattes nach § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von 4,41 €. Die Kosten pro Tablette nach Abzug gesetzlicher Rabatte betragen 6,03 € bei einer Packungsgröße mit 14 Filmtabletten.

Die Kosten bei Selincro[®] (Nalmefen) liegen auf Basis des AVP (inkl. MwSt.) für 49 Filmtabletten (oral) pro Packung (N3) und je 18,06 mg Wirkstärke pro Filmtablette bei 289,77 €. Der AVP (inkl. MwSt.) nach Abzug der gesetzlichen Rabatte von 17,24 € liegt bei 272,53 €. Die Höhe der gesetzlichen Rabatte von 17,24 € ergeben sich aus der Summe von Apotheken-Rabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V von 1,80 € und dem Hersteller-Rabatt nach § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von 15,44 €. Die Kosten pro Tablette nach Abzug gesetzlicher Rabatte betragen 5,56 € bei einer Packungsgröße mit 49 Filmtabletten. Für die

Behandlungsdauer von 3 und 6 Monaten ist demnach die zweckmäßigste und wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße von Selincro[®] (Nalmefen) die Packung mit 49 Filmtabletten (N3) (s. auch Vorgaben des G-BA für diesen Abschnitt 3.3.3).

Die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Naltrexon basieren auf Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2014) mit den Handelsformen Adepend[®] und Naltrexon HCI neuraxpharm[®] für alle verfügbaren Packungsgrößen (Lauer Fischer 2014).

Die Kosten bei Adepend[®] (Naltrexon) liegen auf Basis des AVP (inkl. MwSt.) mit 28 Filmtabletten (oral) pro Packung und je 50 mg Wirkstärke pro Filmtablette bei 124,71 € Der AVP (inkl. MwSt.) nach Abzug der gesetzlichen Rabatte von 10,43 € liegt bei 114,28 € Die Höhe der gesetzlichen Rabatte von 10,43 € ergeben sich aus der Summe von Apotheken-Rabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V von 1,80 € und dem Hersteller-Rabatt nach § 130a Absätze 1 und 3a SGB V in Höhe von 8,63 €

Die Kosten bei Naltrexon HCI neuraxpharm[®] (Naltrexon) liegen auf Basis des AVP (inkl. MwSt.) mit 28 Filmtabletten (oral) pro Packung und je 50 mg Wirkstärke pro Filmtablette bei 124,71 € Der AVP (inkl. MwSt.) nach Abzug der gesetzlichen Rabatte von 7,21 € liegt bei 117,50 € Die Höhe der gesetzlichen Rabatte von 7,21 € ergeben sich aus der Summe von Apotheken-Rabatt nach § 130 Absatz 1 SGB V von 1,80 € und dem Hersteller-Rabatt nach § 130a Absätze 1 und 3a SGB V in Höhe von 5,41 €

Auf Basis der Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ist Adepend[®] (Naltrexon) mit einem Preis von 4,08 € pro Tablette günstiger als Naltrexon HCI neuraxpharm[®] (Naltrexon) mit einem Preis von 4,20 € pro Tablette.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung

abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Naltrexon	Zielpopulation im 3- und 6-Monatszeitraum* (= 91 bzw. 183 Tage)	Naloxon-Provokationstest (EBM-Ziffer 02331 [#])	1	1
* Zeitraum gemäß den Maßgaben der Verordnungseinschränkung in Anlage III Nummer 2 der Arzneimittel-Richtlinie (BMG 2014, GBA 2014)				
[#] EBM (Einheitlicher Bewertungsmaßstab), Ziffer gemäß EBM (2014)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Zusätzliche Maßnahmen bei der Therapie mit Selincro[®] (Nalmefen) und Naltrexon

Selincro[®] ist zur Behandlung von alkoholabhängigen Patienten zugelassen, deren Alkoholkonsum sich auf einem mindestens hohen WHO-Risikoniveau befindet (Frauen >40g/Tag; Männer >60g/Tag). Dieser hohe Konsum muss auch zwei Wochen nach der initialen Untersuchung bestehen, damit Patienten mit Selincro[®] behandelt werden dürfen. Selincro[®] (Nalmefen) wird in Verbindung mit kontinuierlicher psychosozialer Unterstützung angewendet. Die psychosoziale Unterstützung zielt auf Therapieadhärenz und eine Reduktion des Alkoholkonsums ab (Lundbeck/Selincro[®] 2013: 1).

Bei einer initialen Untersuchung der alkoholabhängigen Patienten werden zunächst der klinische Status und das Risikoniveau des Alkoholkonsums erhoben. Nach einer

zweiwöchigen Phase, in der die Patienten den Konsum dokumentieren, erfolgt erneut die Ermittlung des Risikoniveaus des Alkoholkonsums. Nur wenn die Patienten weiterhin auf hohem oder sehr hohem Risikoniveau Alkohol konsumieren, darf die Behandlung mit Selincro[®] (Nalmefen) in Verbindung mit psychosozialer Unterstützung eingeleitet werden (Lundbeck/Selincro[®] 2013: 1).

Die psychosoziale Unterstützung ist als patientenindividuelles Beratungs- und Unterstützungsangebot des Arztes zu verstehen, das die Therapieadhärenz (Compliance) alkoholabhängiger Patienten erhöht. Diese ärztliche Leistung ist laut Fachinformationen sowohl für Selincro[®] (Nalmefen) als auch für Naltrexon zwingend notwendig (Desitin/Adepend[®] 2013: 1).

Bis Mitte 2014 galt eine veraltete Anlage III Nummer 2 zur Arzneimittel-Richtlinie zu „Alkoholentwöhnungsmitteln“ die lediglich vorsah, dass eine pharmakotherapeutische Unterstützung nur mit dem Ziel der Abstinenz zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherungen verordnet werden durfte. Erst 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 (BMG 2014, GBA 2014). Daher liegen zurzeit keine Informationen zu Umfang und Anzahl der Arzt-Patienten-Kontakte pro Behandlungsfall bei der Reduktionstherapie mit Selincro[®] (Nalmefen) und Naltrexon im Versorgungsalltag vor, so dass keine genaue Zahl der notwendigen Gesprächsleistungen pro Patient ermittelt oder verlässlich geschätzt werden kann. Es wird davon ausgegangen, dass die notwendigen ärztlichen EBM-Leistungen für psychosoziale Unterstützung in der Therapie mit Selincro[®] (Nalmefen) und Naltrexon in der Summe etwa gleich hoch ausfallen, so dass entstehende Kosten identisch und daher für den Vergleich neutral zu bewerten sind.

Im Rahmen der Anwendung von Selincro[®] (Nalmefen) sind sonst keine weiteren zusätzlichen GKV-Leistungen regelhaft notwendig (Lundbeck/Selincro[®] 2013). Bei der Anwendung von Naltrexon muss vor der Behandlung z.B. mittels Naloxon-Provokationstests sichergestellt werden, dass der Patient opiatfrei ist (Desitin/Adepend[®] 2013: 1). Der Wirkstoff Naloxon, z.B. Naloxon-Actavis[®], wird im Rahmen des Naloxon-Provokationstests bei alkoholabhängigen Patienten intravenös oder subkutan gegeben und die Patienten anschließend 30 Minuten auf Entzugssymptome überwacht. Treten Entzugssymptome beim Patienten auf, darf die Naltrexon-Therapie bei alkoholabhängigen Patienten nicht begonnen werden (Actavis/Naloxon-Actavis[®] 2012: 1; Desitin/Adepend[®] 2013: 1).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Naloxon-Provokationstest (EBM-Ziffer 02331)*	7,50 € pro Injektion und Patient in der fachärztlichen Versorgung
Naloxon 0,8 mg / ml (Wirkstoff)	10,66 € pro Injektion (2 Ampullen mit 0,4 mg / ml) und Patient in der haus- und fachärztlichen Versorgung [#]
* EBM (Einheitlicher Bewertungsmaßstab), Ziffern gemäß EBM (2014)	
[#] Lauer Fischer 2014 (Stand: 15. Juli 2014)	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Durchführung einer psychosozialen Unterstützung wird regelhaft über den Honorarkatalog des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) als Gesprächsleistung pro Arzt-Patienten-Kontakt und Behandlungsfall in einem Quartal vergütet (EBM 2014). Die psychosoziale Unterstützung ist bei hausärztlich und internistisch tätigen Ärzten unter der EBM-Ziffer 03230, bei Neurologen und Nervenärzten unter der EBM-Ziffer 16220 und bei Psychiatern unter der EBM-Ziffer 21220 abrechenbar. Die Höhe des Honorars für Gesprächsleitungen beträgt je vollendete 10 Minuten 9,12 € bis 13,78 € und kann mehrmals pro Arzt-Patienten-Kontakt und Behandlungsfall in einem Quartal abgerechnet werden.

Die geänderte Arzneimittel-Richtlinie gestattet eine Behandlung mit Arzneimitteln zur Reduktion des Alkoholkonsums zu Lasten der GKV nur über 3 Monate und in Ausnahmen über 6 Monate. Es kann – wie oben dargestellt - jedoch keine genaue Zahl der notwendigen Gesprächsleistungen pro Patient ermittelt oder geschätzt werden, die eine pharmakotherapeutische Reduktionstherapie zu Lasten der GKV erst seit dem 13. Mai 2014 möglich ist.

Die ärztliche Vergütung für die Durchführung des Naloxon-Tests ist im hausärztlichen Versorgungsbereich über die EBM-Versichertenpauschale des jeweiligen Quartals abgegolten. In der fachärztlichen Versorgung (z.B. Nervenarzt) steht für die Abrechnung des Naloxon-Tests die EBM-Ziffer 02331 zur Verfügung (EBM 2014). Im Rahmen einer 3- oder 6-monatigen Behandlung alkoholabhängiger Patienten mit dem Therapieziel Reduktion des Alkoholkonsums ist pro Patient in der fachärztlichen Versorgung durch z.B. Nervenärzte ein Naloxon-Test vor Behandlungsbeginn über 7,50 € zu berücksichtigen (siehe Tabelle 3-17).

Tabelle 3-17: Zusatzkosten für Naloxon und Naloxon-Test pro Patient in ambulanter Versorgung

	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro 3- Monatszeitraum* (= 91 Tage)	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro 6- Monatszeitraum* (= 183 Tage)
Ambulante Arztvergütung (Naloxon-Test)	1,90 € ⁺	1,90 € ⁺
Ambulante Arzneimittelkosten (Naloxon 0,8 mg / ml)	10,66 € [#]	10,66 € [#]
Gesamtsumme	12,56 €	12,56 €
<p>Quelle: Desitin/Adepend[®] 2013: 1, KV Nordrhein 2013, eigene Berechnungen von Lundbeck (2014d),</p> <p>⁺ Durchschnittswert (gewichtet) mit 25,3%-Behandlungsanteil der fachärztlichen Versorgung (z.B. Nervenarzt)</p> <p>[#] Durchschnittskosten (ungewichtet) für einen Naloxon-Test mit 2 x 0,4 mg / ml nach Lauer Fischer 2014 (Stand 15. Juli 2014)</p> <p>* Zeitraum gemäß den Maßgaben der Verordnungseinschränkung in Anlage III Nummer 2 der Arzneimittel-Richtlinie (BMG 2014, GBA 2014)</p>		

Im Versorgungsalltag werden 25,3 % der Patienten mit Alkoholerkrankungen (F10) von Fachärzten (z.B. Nervenarzt) behandelt (KV Nordrhein 2013). Diese Arztgruppen können den Naloxon-Test gesondert abrechnen, so dass diese zusätzlichen Kosten in Höhe von 7,50 € bei ca. jedem vierten Patienten anfallen. Anders ausgedrückt bedeutet dies für alle mit Naltrexon behandelten Patienten durchschnittliche Zusatzkosten von 1,90 € pro Patient und Jahr für einen Naloxon-Test (Lundbeck 2014d). Für den Naloxon-Test sind bei alkoholabhängigen Patienten 0,8 mg Naloxon nötig (Desitin/Adepend[®] 2013: 1). Die Arzneimittelkosten für einen Naltrexon-Test betragen bei zwei Ampullen je 0,4 mg / ml insgesamt etwa 10,66 € (Lauer Fischer 2014). Insgesamt ergibt sich aus der ärztlichen Vergütung für die Injektion und Überwachung des Naloxon-Tests und der Arzneimittelkosten für Naloxon in der ambulanten ärztlichen Versorgung eine Gesamtsumme von 12,56 € Zusatzkosten pro Patient neben den Arzneimittelkosten für Naltrexon für einen Behandlungszeitraum von 3- und 6- Monaten.

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-16 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-6: (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-9 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Naltrexon	Zielpopulation im 3- und 6-Monatszeitraum* (= 91 bzw. 183 Tage)	Naloxon-Provokationstest (EBM-Ziffer [#] 02331)	+1,90 €	444.600 € (418.000; 471.200)
Naltrexon	Zielpopulation im 3- und 6-Monatszeitraum* (= 91 bzw. 183 Tage)	Arzneimittelkosten (Naloxon 0,8 mg / ml)	+10,66 €	2,94 Mio. € (2,8 Mio.; 3,1 Mio.)
* Zeitraum gemäß den Maßgaben der Verordnungseinschränkung in Anlage III Nummer 2 der Arzneimittel-Richtlinie (BMG 2014, GBA 2014)				
[#] EBM (Einheitlicher Bewertungsmaßstab), Ziffern gemäß EBM (2014)				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-6.; sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-9) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern soll in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie kosten pro Patient in Euro¹	Jahrestherapie kosten GKV insgesamt in Euro^{a 1}
Selincro [®] (Nalmefen) Packung mit 49 Filmtabletten (N3)	Zielpopulation im 3- Monatszeitraum* (= 91 Tage)	311,36 € [294,68; 322,48] im 3-Monats- zeitraum* = 56 [53; 58] Tabletten	72,9 Mio. € [64,8 Mio.; 80,0 Mio.]
Naltrexon (Adepend [®]) Packung mit 28 Filmtabletten (N2)	Zielpopulation im 3- Monatszeitraum* (= 91 Tage)	383,84 € im 3-Monats- zeitraum* = 91 Tabletten	89,8 Mio. € [84,4 Mio.; 95,2 Mio.]
Selincro [®] (Nalmefen) Packung mit 49 Filmtabletten (N3)	Zielpopulation im 6- Monatszeitraum* (= 183 Tage)	589,36 € [561,56; 617,16] im 6-Monats- zeitraum* = 106 [101;111] Tabletten	137,9 Mio. € [123,5 Mio.; 153,1 Mio.]
Naltrexon (Adepend [®]) Packung mit 28 Filmtabletten (N2)	Zielpopulation im 6- Monatszeitraum* (= 183 Tage)	759,20 € im 6-Monats- zeitraum* = 183 Tabletten	177,6 Mio.€ [167,0 Mio.; 188,3 Mio.]
Quelle: eigene Berechnungen nach Lundbeck 2014b a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-6.; sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-9 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. ¹ =MW [95% KI], MW = Mittelwert, KI = Konfidenzintervall * Zeitraum gemäß den Maßgaben der Verordnungseinschränkung in Anlage III Nummer 2 der Arzneimittel-Richtlinie (BMG 2014, GBA 2014)			

Für die Behandlungsdauer von 3 und 6 Monaten ist die zweckmäßigste und wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße von Selincro[®] (Nalmefen) die Packung mit 49 Filmtabletten (N3) (s. auch Vorgaben des G-BA für den Abschnitt 3.3.3).

Die theoretisch maximalen GKV-Jahrestherapiekosten für Selincro[®] (Nalmefen) mit 49 Filmtabletten (N3) sind bei Behandlungszeiträumen von 3 Monaten (= 91 Tage) und 6 Monaten (= 183 Tage) erheblich niedriger als die der zweckmäßigen Vergleichstherapie Naltrexon (Adepend[®]) (Lundbeck 2014b). Für einen Behandlungszeitraum von 3 Monaten ergeben sich pro Patient Einsparungen durch Selincro[®] (Nalmefen) im Vergleich zu Naltrexon von 72,48 € was einer Größenordnung von ca. 23,3 % entspricht. Für einen Behandlungszeitraum von 6 Monaten ergeben sich pro Patient Einsparungen durch Selincro[®] (Nalmefen) von 169,84 € was einer Größenordnung von ca. 28,8 % entspricht.

Für die Zielpopulation, die im Mittel bei 234 Tsd. Patienten liegt, ergeben sich Ersparnisse bei einem Behandlungszeitraum von 3 Monaten durch Selincro[®] (Nalmefen) von ca. 16,9 Mio. € gegenüber Naltrexon. Für einen Behandlungszeitraum von 6 Monaten ergeben sich Einsparungen von Selincro[®] (Nalmefen) im Vergleich zu Naltrexon von ca. 39,7 Mio. € Gemäß den Maßgaben der Verordnungseinschränkung in Anlage III Nummer 2 der Arzneimittel-Richtlinie (BMG 2014, GBA 2014) dürfen Patienten nur in begründeten Ausnahmefällen für 6 Monate mit Arzneimitteln therapiert werden. Daher ist davon auszugehen, dass der überwiegende Anteil der Patienten für 3 Monate mit Arzneimitteln behandelt wird.

Im Versorgungsalltag werden jedoch nicht einzelne Tabletten sondern jeweils die entsprechenden Packungen verordnet. Daher ist es erforderlich, die Kosten für die beiden Behandlungszeiträume von 3 und 6 Monaten auch unter Berücksichtigung der Kosten pro Packung nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte zu berechnen. Bei der Behandlung mit Selincro[®] (Nalmefen) ist im Versorgungsalltag davon auszugehen, dass die Patienten zu Therapiebeginn eine Packung mit 14 Filmtabletten (N2) und als Folgeverordnung eine Packung mit 49 Filmtabletten (N3) erhalten. Bei der Therapie mit Naltrexon erhalten die Patienten jeweils eine Packung mit 28 Filmtabletten (N2), da keine anderen Packungsgrößen in Deutschland verfügbar sind. Wie in Abschnitt 3.3.3 in Tabelle 3-14 berechnet, betragen die Kosten pro Packung nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte bei Selincro[®] (Nalmefen) in der Packungsgröße N2 84,42 € und in der Packungsgröße N3 272,53 €, bei Naltrexon (Adepend[®]) betragen die Kosten der N2 Packung 114,28 € plus den Gesamtkosten für einen Naloxon-Test vor Behandlungsbeginn in Höhe von durchschnittlich 12,56 € pro Patient. In Tabelle 3-20 ist dargestellt, welche Jahrestherapiekosten pro Patient bei einer Therapiedauer von 3 oder 6 Monaten entstehen und welche Kosteneinsparungen durch die Behandlung mit Selincro[®] (Nalmefen) erzielt werden.

Tabelle 3-20: GKV-Kostenvorteil von Selincro[®] (Nalmefen); berechnet auf Packungsebene für 3 und 6 Monate

	Selincro [®] (Nalmefen)- Therapiekosten Kosten pro Packung nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (€)	Adepend [®] (Naltrexon) – Therapiekosten Kosten pro Packung nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte und ein Naloxon-Test pro Patient (Arzt- und Arzneimittelkosten) (€)	Selincro [®] (Nalmefen)- GKV- Kostenvorteil von Selincro [®] (Nalmefen) (€ %)
3 Monate Behandlungsdauer (= 91 Tage)	356,95 € 56 Tage mit Medikationseinnahme = 1 x N2 und 1 x N3 (14 + 49 = 63 Tabl.)	457,12 €+ 12,56 € = 469,68 € 91 Tage mit Medikationseinnahme = 4 x N2 (4 x 28 = 112 Tabl.)	112,72 € (24,00 %)
6 Monate Behandlungsdauer (= 183 Tage)	629,48 € 106 Tage mit Medikationseinnahme = 1 x N2 und 2 x N3 (14 + 49 + 49 = 112 Tabl.)	799,96 €- 12,56 € = 812,52 € 183 Tage mit Medikationseinnahme = 7 x N2 (7 x 28 = 196 Tabl.)	183,02 € (22,52 %)
Quelle: eigene Berechnungen nach Lundbeck 2014b			

Die Berechnungen auf Packungsebene ergeben Kostenvorteile unter der Behandlung mit Selincro[®] (Nalmefen) im Vergleich zu Naltrexon (Adepend[®]). Die Kostenvorteile bei einer Behandlungsdauer von 3 Monaten betragen 112,72 € und bei einer Behandlungsdauer von 6 Monaten 183,02 €, wie Tabelle 3-20 zeigt. In beiden Behandlungszeiträumen bedeutet das aus GKV-Kostenperspektive eine Einsparung mit Selincro[®] (Nalmefen) von ca. 22,52 % bis 24 % im Vergleich zu Naltrexon (Adepend[®]) (Lundbeck 2014b).

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende

Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Wie aus den Abschnitten 3.2.3 bis 3.2.5 hervorgeht, liegt die Patientenzahl für die Reduktionstherapie mit Selincro[®] (Nalmefen) bei ca. 234 Tsd. erkrankten alkoholabhängigen GKV-Versicherten. Die Schätzung für die Zielpopulation beruht bisher auf dem medizinischen Anwendungsgebiet gemäß der Zulassung von Selincro[®] (Nalmefen) sowie den aktuell verfügbaren epidemiologischen Daten zur gegenwärtigen Erkrankungs- bzw. Diagnosehäufigkeit und der Versorgungssituation in Deutschland.

Wie in Abschnitt 3.2.4 erläutert, ist die Anzahl der in der ambulanten Versorgung diagnostizierten alkoholabhängigen Patienten größer als die Anzahl derjenigen Patienten, die auf mindestens hohem WHO-Risikoniveau Alkohol trinken. Wie ausgeführt wird daher konservativ davon ausgegangen, dass alle Alkoholabhängigen mit Alkoholkonsum auf mindestens hohem WHO-Risikoniveau Zugang zur ambulant-ärztlichen Versorgung haben und diagnostiziert sind. In Bezug auf eine pharmakotherapeutische Behandlung im ambulant-ärztlichen Versorgungssystem muss berücksichtigt werden, dass aufgrund der bis vor kurzem geltenden Arzneimittel-Richtlinie nur Arzneimitteltherapien mit dem Ziel Abstinenz zu Lasten der GKV zulässig waren. Erst 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 (BMG 2014, GBA 2014).

Bei der Analyse von Arzneimittelverordnungsdaten im ambulant-ärztlichen Versorgungssystem muss demnach berücksichtigt werden, dass aufgrund der bis vor kurzem geltenden Arzneimittel-Richtlinie keine medikamentösen Behandlungen mit dem Ziel der Reduktion der Trinkmenge durchgeführt wurden. Daher muss davon ausgegangen werden, dass die nun erstattungsfähige Arzneimitteltherapie mit dem Ziel der Reduktion des Alkoholkonsums langsam in der Versorgung implementiert wird. Weiterhin muss berücksichtigt werden, dass die Versorgung gemäß den Maßgaben der Verordnungseinschränkung in Anlage III Nummer 2 der Arzneimittel-Richtlinie zu erfolgen hat (BMG 2014, GBA 2014). Die in den Abschnitten 3.2.3 bis 3.2.5 hergeleitete Zielpopulation für die Reduktionstherapie mit Selincro[®] (Nalmefen) wird nach Einführung in der Patientenversorgung in den ersten Jahren nur anteilig erreicht werden. Die Anzahl der Patienten der Zielpopulation ist daher eher als theoretisch erreichbare Patientenzahl für die

Reduktionstherapie mit Selincro[®] (Nalmefen) für Deutschland anzusehen. Eine Einschätzung des kurz- und mittelfristigen Versorgungsanteils von Selincro[®] (Nalmefen) im Rahmen der Reduktionstherapie hängt daher von verschiedenen Faktoren ab.

Patientenpräferenzen für Reduktionstherapie auf dem Weg zur Abstinenztherapie

Wie in Abschnitt 3.2.3 gezeigt, werden im Sinne der Abstinenz mit Entzugs- und oder Entwöhnungsbehandlung gegenwärtig nur ca. 4 % der erkrankten Alkoholabhängigen und ca. 11 % der ambulant diagnostizierten Alkoholabhängigen stationär oder teilstationär behandelt (siehe Abschnitt 3.2.3). Es ist davon auszugehen, dass diese Behandlungsrate von alkoholabhängigen Patienten von der Motivation der Patienten hinsichtlich des Therapiezieles einer Abstinenzbehandlung mit qualifiziertem Entzug und oder Entwöhnung abhängt. Die Reduktionstherapie mit Selincro[®] (Nalmefen) kann jedoch die Behandlungsrate in Zukunft steigern, da die Reduktion ein intermediäres Ziel auf dem Weg zur Abstinenz ist (Lundbeck/Selincro[®] 2013) und gemäß den Maßgaben der Verordnungseinschränkung in Anlage III Nummer 2 der Arzneimittel-Richtlinie Patienten auf eine Abstinenztherapie hingeführt werden sollen (BMG 2014, GBA 2014).

Generell hängt der Erfolg einer Therapie maßgeblich von der Motivation des Patienten ab, unabhängig ob Reduktions- oder Abstinenztherapie. Fehlt dem Patienten die Bereitschaft, z.B. sich im Sinne der Abstinenztherapie behandeln zu lassen, kann eine niedrigschwellige und frühzeitige Therapieoption mit dem Ziel der Reduktion des Konsums dazu beitragen, dass Patienten früher und leichter Zugang zur Behandlung finden und von den Vorteilen der Reduktion des Alkoholkonsums gesundheitlich profitieren. Aus diesem Grund ist es besonders wichtig, den Patienten in die Entscheidung über das Therapieziel mit einzubeziehen und die Patientenpräferenzen bzw. die Motivation im Versorgungskontext zu berücksichtigen (Adamson et al. 2010).

Versorgungsanalysen aus mit Deutschland vergleichbaren Gesundheitssystemen (z.B. Kanada) zeigen, dass ca. die Hälfte der Patienten, die sich zunächst für die ambulante Reduktionstherapie mit psychosozialer Intervention entschieden haben zu einer Abstinenztherapie übergehen (Hodgins et al. 1997).

Patienten mit Kontraindikationen

Die Berechnung der Zielpopulation und der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen beruht auf dem Anwendungsgebiet von Selincro[®] (Nalmefen) (Lundbeck/Selincro[®] 2013: 1):

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.

Die Reduktionsbehandlung mit Selincro[®] (Nalmefen) darf bei alkoholabhängigen Patienten eingeleitet werden, für die keine sofortige Entgiftung oder Abstinenz erforderlich ist. Von den diagnostizierten Patienten in der Gesamtbevölkerung werden ca. 11,5 % im Sinne einer Abstinenzbehandlung (qualifizierter Entzug, Entwöhnung) therapiert; in der GKV-Gemeinschaft liegt der Anteil bei ca. 11,2 %. Da nicht abschätzbar ist, wie hoch die Anzahl der diagnostizierten alkoholabhängigen Patienten mit Alkoholkonsum auf mindestens hohem WHO-Risikoniveau ist, die sofort eine Abstinenzbehandlung erfahren müssen, wurden jeweils zwei Berechnungen für die Gesamtbevölkerung und die GKV-Gemeinschaft durchgeführt. In der ersten Berechnung ist die Annahme getroffen, dass ein Teil der Patienten eine sofortige Abstinenzbehandlung erfährt. In der zweiten Berechnung ist die Annahme getroffen, dass eine sofortige Abstinenzbehandlung nicht erforderlich ist, so dass zunächst alle Patienten mit dem Therapieziel der Reduktion behandelt werden. Die Berechnungen ergeben ein Patientenkollektiv von ca. 410 Tsd. bis 463 Tsd. in der Wohnbevölkerung und ca. 349 Tsd. bis 393 Tsd. in der GKV-Gemeinschaft (Details siehe Abschnitt 3.2.4).

Mit Selincro[®] dürfen nur diejenigen Patienten behandelt werden, die zwei Wochen nach dem Erstbesuch beim Arzt weiterhin auf mindestens hohem WHO-Risikoniveau trinken. Hintergrund hierfür ist, dass Patienten aufgrund des Erstbesuchs und ohne pharmakotherapeutische Behandlung den Alkoholkonsum signifikant reduzieren (Lundbeck/Selincro[®] 2013: 3). Aus den Zulassungsstudien kann dieser Anteil quantifiziert werden; zwischen dem ersten Besuch (Screening) und der Randomisation, d.h. ohne jegliche pharmakologische Behandlung, haben ca. 37 % der Patienten den Trinkkonsum signifikant reduziert. Diese Patienten dürfen gemäß der Zulassung nicht mit Selincro[®] (Nalmefen) behandelt werden. Für die Ableitung der Zielpopulation im Versorgungsalltag hat dies zur Folge, dass 63 % der bisher ermittelten Patientengruppe mit dem Ziel der Reduktionstherapie mit Selincro[®] (Nalmefen) theoretisch in Frage kommen. Dies entspricht bundesweit einer Zielpopulation in der Wohnbevölkerung von ca. 275 Tsd. Patienten und in der GKV-Gemeinschaft von ca. 234 Tsd. Patienten (Details siehe Abschnitt 3.2.4).

Patientengruppen für die eine Behandlung mit Selincro[®] (Nalmefen) kontraindiziert ist oder bei denen Selincro[®] (Nalmefen) nicht empfohlen wird sind in den Abschnitten 4.3 und 4.6 aufgeführt (Lundbeck/Selincro[®] 2013). Dies sind z.B. Patienten, die zurzeit Opioid-Analgetika nehmen oder opioidabhängig sind. Auch ist die Anwendung von Selincro[®] (Nalmefen) während der Schwangerschaft nicht empfohlen. Versorgungsdaten zur Anzahl alkoholabhängiger Patienten, die Opioid-Analgetika nehmen oder schwanger sind, liegen für

Deutschland nicht vor, so dass die Zielpopulation nicht um diese Patienten reduziert werden kann.

Arzneimittelversorgung alkoholabhängiger Patienten

Das Therapieziel Abstinenz hat in der GKV-Gemeinschaft insgesamt eine Behandlungsrate von 11,2 % der diagnostizierten Alkoholabhängigen, wie in Abschnitt 3.3.4 dargestellt. Die Behandlungsrate mit Arzneimitteln, die zur Therapie der Alkoholabhängigkeit bei Erwachsenen zugelassen sind, ist im ambulanten Versorgungssystem geringer. In Tabelle 3-21 sind Verordnungsdaten für die GKV-Gemeinschaft im 2013 dargestellt (Lundbeck 2014c). Hierbei muss berücksichtigt werden, dass diese Arzneimittelverordnungen nur auf das Therapieziel Abstinenz bezogen werden dürfen, da im ambulanten-ärztlichen Versorgungssystem aufgrund der bis zum 12. Mai 2014 geltenden Arzneimittel-Richtlinie nur Arzneimitteltherapien mit dem Ziel Abstinenz zu Lasten der GKV zulässig waren.

Tabelle 3-21: GKV-Versicherte mit Arzneimitteltherapie Naltrexon 2013

	GKV-Gemeinschaft (N, %)
Anzahl ambulant diagnostizierter Patienten mit Alkoholabhängigkeit, Summe	519.000 (= 100 %)
Anzahl alkoholabhängiger Patienten mit Abstinenzbehandlung (Qualifizierter Entzug, Entwöhnung), Summe	58.300 (= 11,2 %)
Anzahl alkoholabhängiger Patienten, die mit für die Abstinenzbehandlung zugelassenen Arzneimitteln therapiert wurden (Acamprosat, Naltrexon); angenommen wird ein Behandlungszeitraum von 3 Monaten (= 91 Tage), Summe	8.650 (= 1,7 %)
Anzahl alkoholabhängiger Patienten, die mit dem für die Abstinenzbehandlung erstatteten Arzneimittel Naltrexon (zweckmäßige Vergleichstherapie) therapiert wurden; angenommen wird ein Behandlungszeitraum von 3 Monaten (= 91 Tage), Summe	3.600 (= 0,7 %)
Quelle: eigene Berechnungen v. Lundbeck (2014c) nach IMS Health Pharmascope® National 2013	

Die Auswertung von Verordnungsdaten zur Bedeutung der Arzneimittelversorgung bei alkoholabhängigen Patienten mit dem Therapieziel der Abstinenz zeigt, dass der Anteil von

medikamentös-behandelten Patienten in der ambulant-ärztlichen Versorgung gering ist. Der Vergleich der diagnostizierten Alkoholabhängigen und der gegenwärtig mit Arzneimitteln behandelten zeigt, dass lediglich ca. 1,7 % der diagnostizierten Abhängigen in der ambulant-ärztlichen Versorgung pharmakologisch behandelt werden. Die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Naltrexon hat dabei einen Versorgungsanteil in der GKV-Gemeinschaft von ca. 0,7 % (Lundbeck 2014c). Da die aktuellen Verordnungsdaten nur die ambulant-ärztliche Versorgung der Pharmakotherapie beim Therapieziel Abstinenz abbilden, können Aussagen zu einer Arzneimittelversorgung mit dem Ziel der Reduktion anhand dieser Daten nur erschwert getroffen werden. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass alle Arzneimittelbehandlungen mit dem Therapieziel der Reduktion des Alkoholkonsums den Maßgaben der Verordnungseinschränkung in Anlage III Nummer 2 der Arzneimittel-Richtlinie folgen müssen (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.

Rolle der Arzneimittelkosten innerhalb der Krankheitskosten

Alkoholkonsum kann erhebliche körperliche, seelische und soziale Schäden verursachen (Abschnitt 3.2.1). Die dramatischen gesundheitlichen Folgen für den Patienten führen auch zu hohen jährlichen ökonomischen Belastungen für Sozialversicherungen sowie die Gesellschaft mit ca. 24,4 bis 26,7 Mrd. Euro (Konopka/König 2007, Adams/Effertz 2011). Ca. 40 % dieser Ausgaben sind direkte Kosten. Dies bedeutet für Kranken- und andere Sozialversicherungen jährliche Ausgaben von ca. 10 Mrd. Euro u.a. wegen Alkoholabhängigkeit und -missbrauch, alkoholbedingten Folgeerkrankungen, Unfällen sowie Verrentungen. Deutschland nimmt mit dieser Ausgabenhöhe – gemessen an seinem Bruttoinlandsprodukt (BIP) – weltweit eine Spitzenposition bei den direkten Kosten ein (Mohapatra et al. 2010).

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 seit Jahren gering und betragen in der ambulanten Versorgung gesetzlich- und privat-versicherter Patienten ca. 3,0 Mio. Euro (Apothekenverkaufspreis incl. MwSt.) was einem Anteil von ca. 0,03 % an den direkten Kosten entspricht. Dies bedeutet, dass ca. 1,7 % der diagnostizierten alkoholabhängigen Patienten in der ambulant-ärztlichen Versorgung mit 0,03 % der Gesamtausgaben pharmakologisch behandelt werden (Lundbeck 2014c).

Wegen der veralteten Anlage III Nummer 2 zur Arzneimittel-Richtlinie war bisher lediglich eine Arzneimittelbehandlung mit dem Ziel der Abstinenz zu Lasten der GKV zulässig. Die Arzneimittelkosten einer Reduktionstherapie mit Selincro[®] (Nalmefen), die als neue Therapieoption den Patienten und Ärzten auf dem Weg zu einer Abstinenztherapie zur Verfügung stehen wird, sind gesamtwirtschaftlich bedeutungslos und könnten mittel- und

langfristig helfen, die immensen Folge- und Begleitkosten bei alkoholabhängigen Patienten zu reduzieren.

Therapieabbrüche in der Versorgung

Die Zahl der Therapieabbrüche in der deutschen Versorgung kann nicht quantifiziert werden, da zurzeit nur Daten klinischer Studien zu Selincro[®] (Nalmefen) vorliegen. In diesen klinischen Studien kann bei dem Vergleich des Endpunktes „Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ mit hoher Ergebnissicherheit kein Unterschied von Selincro[®] (Nalmefen) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Naltrexon festgestellt werden (siehe Abschnitt 4.4.2).

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die in Abschnitt 3.3.5 dargestellten Jahrestherapiekosten bei einer Zielpopulation von 234 Tsd. GKV-Versicherten sind langfristig zwar theoretisch möglich, aber kurz- und mittelfristig auch bei einer neuen Therapieoption wie der pharmakologischen Arzneimitteltherapie mit Selincro[®] (Nalmefen) nicht realistisch. Die pharmakologische Behandlungsrate von Alkoholabhängigen mit dem Ziel der Abstinenz ist in Deutschland in der ambulanten Versorgung mit 1,7 % gering. Eine erhebliche Erhöhung des Versorgungsanteils Alkoholabhängiger mit Selincro[®] (Nalmefen) ist wünschenswert, aber aufgrund des innovativen Charakters der Therapie in Deutschland eher mittel- und langfristig zu erwarten.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern

erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Alle zitierten, öffentlich zugänglichen Quellen in Abschnitt 3.3 werden als Volltext bereitgestellt. Internetrecherchen sind mit Link und Datum referenziert. Alle eigene Analysen zur Berechnung der GKV-Kosten in Abschnitt 3.3 werden als Volltext bereitgestellt (Lundbeck 2014b,c).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Actavis/Naloxon-Actavis (2013): Actavis Deutschland GmbH, Fachinformation Naloxon-Actavis 0,4 mg/ml Stand Juli 2012.
2. Adams, A./Effertz, T. (2011): Volkswirtschaftliche Kosten des Alkohol- und Tabakkonsums. In: Singer, M. V./Batra, A./Mann, K. (Hg.): Alkohol und Tabak: Grundlagen und Folgeerkrankungen. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, S. 57-62.
3. 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 Alcohol, Bd. 45, H. 2, S. 136-142.
4. BMG (2014): Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage III Nummer 2 – Alkoholentwöhnungsmittel. Vom 20. Februar 2014. Bundesministerium für Gesundheit. 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 (25.6.2014).
5. Desitin/Adepend® (2013): Desitin Arzneimittel GmbH, Fachinformation Adepend® Stand Mai 2013.

6. EBM (2014): Einheitlicher Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen. Applikation der Kassenärztlichen Bundesvereinigung. Online im Internet unter <http://applications.kbv.de/ebm/html/000/100000IFH6000H0.html> (26.6.2014).
7. Fricke U/Günther J/Zawinell A/Zeidan R (2014): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2014.
8. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss) (2014): 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 Verordnungsweise 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-Verordnungseinschraenkungen_2014-05-13.pdf (27.6.2014).
9. Hodgins, D. C./Leigh, G./Milne, R./Gerrish, R. (1997): Drinking goal selection in behavioral self-management treatment of chronic alcoholics. In: *Addict.Behav.*, Bd. 22, H. 2, S. 247-255.
10. Konnopka, A./König, H. H. (2007): Direct and indirect costs attributable to alcohol consumption in Germany. In: *Pharmacoeconomics*, Bd. 25, H. 7, S. 605-618.
11. KV (Kassenärztliche Vereinigung) Nordrhein (2013): Die 100 häufigsten ICD-10-Schlüssel und Kurztexpte (nach Fachgruppen), 4. Quartal 2013. Online im Internet unter https://www.kvno.de/downloads/verordnungen/100icd_13-4.pdf (8.7.2014).
12. Lauer-Fischer (2014): WEBAPO Infosystem: ADEPEND 50 mg Filmtabletten. Naltrexon-HCI Neuraxpharm Filmtabletten. Naloxon Injektionslösungen 0,4 mg/ml. Online im Internet unter <https://webapo.lauer-fischer.de> (17.6.2014).
13. Lundbeck/Selincro® (2013): Lundbeck GmbH, Fachinformation Selincro® Stand Dezember 2013.
14. Lundbeck (Lundbeck A/S) (2014a): 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.
15. Lundbeck (Lundbeck GmbH) (2014b): Modul 3.3.3: Kosten des Arzneimittels (Stand 15. Juni 2014). Eigene Berechnungen. Data on File. Hamburg.
16. Lundbeck (Lundbeck GmbH) (2014c): Modul 3.3.6: Verordnungen Alkohol-Entw-Mittel 2012 (Stand 15.03.2013) und 2013 (Stand: 20.06.2013). Eigene Berechnungen. Data on File. Hamburg.
17. Lundbeck (Lundbeck GmbH) (2014d): Modul 3.3.3: KV Nordrhein: Behandlungsrate für Alkoholstörungen nach Arztgruppen (F10) (Stand: Q4/ 2013). Eigene Berechnungen. Data on File. Hamburg.

18. Mohapatra, S./Patra, J./Popova, S./Duhig, A./Rehm, J. (2010): Social cost of heavy drinking and alcohol dependence in high-income countries. In: Int.J Public Health, Bd. 55, H. 3, S. 149-157.
19. Neuraxpharm/Naltrexon-HCl neuraxpharm (2011): neuraxpharm Arzneimittel GmbH, Fachinformation Naltrexon-HCl neuraxpharm Stand November 2011.
20. WHO (World Health Organisation) (2014): New DDDs. Online im Internet unter http://www.whocc.no/ddd/lists_of_new_atc_ddd_and_altera/new_ddd/ (17.6.2014).

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels (Lundbeck/Selincro[®] 2013):

Anforderungen an die Diagnostik

Selincro[®] wird zur Reduktion des Alkoholkonsums bei erwachsenen Patienten mit Alkoholabhängigkeit angewendet, deren Alkoholkonsum sich auf einem hohen Risikoniveau befindet (Alkoholkonsum > 60 g/Tag für Männer und > 40 g/Tag für Frauen gemäß WHO *drinking risk levels* (DRLs) des Alkoholkonsums), 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.

Bei einem ersten Besuch sollten der klinischen Status des Patienten, die Alkoholabhängigkeit und die Höhe des Alkoholkonsums (basierend auf den Angaben des Patienten) festgestellt werden. Anschließend sollte der Patient / die Patientin gebeten werden, seinen oder ihren Alkoholkonsum für etwa zwei Wochen zu dokumentieren.

Beim nächsten Besuch kann die Therapie mit Selincro[®] in Verbindung mit psychosozialer Intervention, die auf Therapieadhärenz und eine Reduktion des Alkoholkonsums zielt, bei Patienten eingeleitet werden, deren Alkoholkonsum sich während dieser zwei Wochen weiterhin auf einem mindestens hohen Risikoniveau befand (DRL, s.o.).

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. Der Arzt sollte weiterhin die Fortschritte des Patienten bezüglich der Reduktion des Alkoholkonsums, allgemeiner Funktionsfähigkeit, Therapieadhärenz und möglicher Nebenwirkungen einschätzen. Für die Anwendung von Selincro[®] liegen klinische Daten unter randomisierten, kontrollierten Bedingungen für einen Zeitraum von 6 bis 12 Monaten vor. Wird Selincro[®] länger als 1 Jahr verordnet, ist Vorsicht geboten.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Patienten, die Opioid-Analgetika einnehmen.

Patienten mit bestehender oder kurz zurückliegender Opioidabhängigkeit.

Patienten mit akuten Opioid-Entzugssymptomen.

Patienten, bei denen eine kürzliche Anwendung von Opioiden vermutet wird.

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifizierung).

Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min pro 1,73 m²).

Patienten mit in jüngster Vergangenheit aufgetretenen akuten Alkoholentzugsserscheinungen (einschließlich Halluzinationen, Krampfanfällen und Delirium tremens).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Selincro[®] ist nicht für Patienten bestimmt, deren Therapieziel eine sofortige Abstinenz ist. Die Reduktion des Alkoholkonsums ist ein intermediäres Ziel auf dem Weg zur Abstinenz.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Selincro[®] bei Kindern und Jugendlichen im Alter von bis zu 18 Jahren ist nicht untersucht worden. Es liegen keine Daten vor.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Nalmefen bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt.

Die Anwendung von Selincro[®] während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillen

Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Nalmefen/Metabolite in die Milch übergehen. Es ist nicht bekannt, ob Nalmefen beim Menschen in die Muttermilch übergeht.

Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Selincro[®] verzichtet werden soll / die Behandlung mit Selincro[®] zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fruchtbarkeit

In Fertilitätsstudien an Ratten wurden keine Effekte von Nalmefen auf Fertilität, Paarungsverhalten, Schwangerschaft oder Spermien-Parameter beobachtet.

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

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

Infrastruktur

Es gibt keine Anforderungen zur Infrastruktur um eine qualitätsgesicherte Anwendung für das zu bewertende Arzneimittel sicherzustellen.

Behandlungsdauer

Die maximale Dosis von Selincro[®] ist eine Tablette pro Tag. Selincro[®] kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Selincro[®] ist zur oralen Anwendung bestimmt. Die Filmpille sollte als Ganzes geschluckt werden. Die Filmpille darf nicht geteilt oder zerdrückt werden, da Nalmefen bei direktem Kontakt mit der Haut zur Sensibilisierung der Haut führen kann.

Selincro[®] 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 Pille eingenommen werden. Wenn der Patient bereits begonnen hat, Alkohol zu trinken, ohne Selincro[®] eingenommen zu haben, sollte sobald wie möglich eine Pille eingenommen werden.

Kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen

Opioid-Verabreichung

In einer Notfallsituation, in der einem Patienten, der Selincro[®] 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.

Falls in einem Notfall Opioide benötigt werden, muss die Dosis stets individuell eingestellt werden. Falls ungewöhnlich hohe Dosen benötigt werden, ist eine engmaschige Beobachtung erforderlich.

Selincro[®] muss 1 Woche vor der voraussichtlichen Anwendung von Opioiden vorübergehend abgesetzt werden, z. B. wenn Opioid-Analgetika bei einer geplanten Operation eingesetzt werden könnten. Der verschreibende Arzt sollte die Patienten darauf aufmerksam machen, dass es wichtig ist, ihre behandelnden Ärzte über die letzte Einnahme von Selincro[®] zu informieren, wenn die Anwendung von Opioiden erforderlich wird.

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung opioidhaltiger Arzneimittel (z. B. Hustenmittel, Opioid-Analgetika).

Komorbidität

Psychiatrische Erkrankungen

Über psychiatrische Nebenwirkungen wurde in klinischen Studien berichtet. Wenn Patienten psychiatrische Symptome entwickeln, die nicht mit dem Beginn der Behandlung mit Selincro[®] in Verbindung stehen und/oder nicht vorübergehend sind, sollte der verschreibende Arzt alternative Ursachen für die Symptome in Erwägung ziehen und den Bedarf für eine Weiterbehandlung mit Selincro[®] überprüfen.

Selincro[®] wurde bei Patienten mit instabilen psychiatrischen Erkrankungen nicht untersucht. Vorsicht ist geboten, wenn Selincro[®] Patienten mit einer aktuellen psychiatrischen Begleiterkrankung wie Major Depression verordnet wird.

Krampfanfälle

Bei Patienten mit Krampfanfällen in der Krankengeschichte, einschließlich Anfällen aufgrund von Alkoholentzug, gibt es nur begrenzte Erfahrungen. Vorsicht ist geboten, wenn bei solchen Patienten eine Behandlung begonnen wird, die auf reduzierten Alkoholkonsum abzielt.

Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

Selincro[®] wird extensiv über die Leber metabolisiert und vorwiegend über den Urin ausgeschieden. Daher sollten Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden, wenn Selincro[®] Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung oder leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung verordnet wird, zum Beispiel eine häufigere Überwachung.

Wird Selincro[®] Patienten mit erhöhter ALT oder AST (> 3 x über der oberen Grenze des Normbereiches) verordnet, ist Vorsicht geboten, da diese Patienten aus dem klinischen Entwicklungsprogramm ausgeschlossen waren.

Für Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nieren- oder Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Bei Patienten ab 65 Jahren mit Alkoholabhängigkeit liegen zur Anwendung von Selincro[®] begrenzte klinische Daten vor.

Vorsicht ist geboten, wenn Selincro[®] Patienten ab 65 Jahren verordnet wird.

Für diese Patientengruppe wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Sonstige

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Selincro[®] und einem starken UGT2B7-Inhibitor ist Vorsicht geboten.

Lactose

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Nalmefen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Selincro[®] kann Nebenwirkungen wie Übelkeit, Schwindel, Schlaflosigkeit und Kopfschmerzen hervorrufen. Die Mehrzahl dieser Reaktionen waren leicht oder mittelschwer ausgeprägt, mit dem Behandlungsbeginn verbunden und von kurzer Dauer.

Selincro[®] hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils:

Mehr als 3,000 Patienten haben in klinischen Studien Nalmefen erhalten. Insgesamt scheint das Sicherheitsprofil über alle durchgeführten klinischen Studien einheitlich zu sein.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen in Tabelle 3-22 wurden auf Basis von drei randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studien mit Patienten mit Alkoholabhängigkeit (1,144 Patienten nach Einnahme von Selincro[®] nach Bedarf und 797 nach Einnahme von Plazebo nach Bedarf) berechnet.

Die häufigsten unerwünschten Reaktionen waren Übelkeit, Schwindel, Schlaflosigkeit und Kopfschmerzen. Die Mehrzahl dieser Reaktionen war leicht oder mittelschwer ausgeprägt, mit dem Behandlungsbeginn verbunden und von kurzer Dauer.

In den klinischen Studien wurden Verwirrtheit und selten Halluzinationen und Dissoziation beobachtet. Die Mehrzahl dieser Reaktionen war leicht oder mittelschwer ausgeprägt, mit dem Behandlungsbeginn verbunden und von kurzer Dauer (wenige Stunden bis wenige Tage). Die Mehrzahl dieser unerwünschten Reaktionen klang im Verlauf der Behandlung ab und trat bei erneuter Verabreichung nicht mehr auf. Obwohl diese Ereignisse allgemein von kurzer Dauer waren, konnten sie auf eine alkoholische Psychose, ein Alkoholentzugssyndrom oder eine begleitende psychiatrische Erkrankung zurückzuführen sein.

Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen:

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3-22: Häufigkeiten der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Verminderter Appetit	
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Schlaflosigkeit	
		Häufig	Schlafstörungen
			Verwirrtheit
			Ruhelosigkeit
	Nicht bekannt	Verminderte Libido (einschließlich Libidoverlust)	
		Halluzinationen (einschließlich akustischer, taktiler, visueller und somatischer Halluzinationen)	
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Schwindel	
		Kopfschmerzen	
	Häufig	Somnolenz	
		Tremor	
		Aufmerksamkeitsstörungen	
		Parästhesie	
		Hypoästhesie	
Herzerkrankungen	Häufig	Tachykardie	
		Palpitationen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit	
	Häufig	Erbrechen	
		Trockener Mund	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Hyperhidrose	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Muskelspasmen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Ermüdung	
		Astenie	
		Unwohlsein	
		Gefühl anomal	
Untersuchungen	Häufig	Gewicht erniedrigt	

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-

Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz,
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3,
D-53175 Bonn,
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

Ausrüstung für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen

In einer Studie an Patienten mit der Diagnose pathologisches Spielen wurde Nalmefen in Dosen bis zu 90 mg/Tag über 16 Wochen untersucht. In einer Studie an Patienten mit interstitieller Zystitis erhielten 20 Patienten mehr als 2 Jahre lang 108 mg Nalmefen pro Tag. Es wurde über die Einnahme einer Einzeldosis von 450 mg Nalmefen ohne Veränderungen von Blutdruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz oder Körpertemperatur berichtet.

Es wurde kein ungewöhnliches Muster von Nebenwirkungen unter diesen Bedingungen berichtet; die Erfahrungen sind jedoch begrenzt.

Die Behandlung einer Überdosierung sollte nach Beobachtung an der Symptomatik ausgerichtet werden.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Es wurden keine *In-vivo*-Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen durchgeführt.

Auf Basis von *In-vitro*-Studien sind keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen Nalmefen oder seinen Metaboliten und gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln zu erwarten, die über die häufigsten CYP450- und UGT-Enzyme oder Membrantransporter metabolisiert werden. Bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die starke Inhibitoren des UGT2B7-Enzyms sind (z. B. Diclofenac, Fluconazol, Medroxyprogesteronacetat, Meclofenaminsäure), kann die Exposition mit Nalmefen signifikant ansteigen. Es ist unwahrscheinlich, dass dies bei gelegentlicher Anwendung ein Problem darstellt, wenn jedoch eine längerfristige gleichzeitige Behandlung mit einem starken UGT2B7-Inhibitor begonnen wird, kann ein Potenzial für einen Anstieg der Exposition mit Nalmefen nicht ausgeschlossen werden. Umgekehrt kann die gleichzeitige Behandlung mit UGT-Induktoren (z. B. Dexamethason, Phenobarbital, Rifampicin, Omeprazol) potenziell zu subtherapeutischen Nalmefen-Konzentrationen im Plasma führen.

Falls Selincro[®] gleichzeitig mit Opioid-Agonisten eingenommen wird (z. B. mit bestimmten Arten von Husten- und Erkältungsmitteln, bestimmten Antidiarrhoika sowie Opioid-Analgetika), wird der Patient möglicherweise nicht von dem Opioid-Agonisten profitieren.

Es bestehen keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Nalmefen und Alkohol. Nach Verabreichung von Nalmefen scheint eine leichte Beeinträchtigung der kognitiven und psychomotorischen Leistungsfähigkeit aufzutreten. Die Wirkung von Nalmefen und Alkohol in Kombination war jedoch nicht größer als die Summe der Wirkungen beider Substanzen, wenn sie jeweils einzeln verabreicht wurden.

Die gleichzeitige Anwendung von Alkohol und Selincro[®] verhindert die berauschende Wirkung von Alkohol nicht.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im Annex II des Part VII des Risk Management Plans für Selincro[®] vom 30. April 2014 (Lundbeck 2014) der im European Public Assessment Report veröffentlicht wird, wird bezüglich der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen für eine qualitätsgesicherte Anwendung auf die nachfolgenden Punkte verwiesen:

Selincro[®] unterliegt der ärztlichen Verschreibungspflicht.

Periodic Safety Update Reports

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten der regelmäßig zu aktualisierenden Unbedenklichkeitsberichte (PSUR) für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor. Anschließend legt er regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der - nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten - Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

Risikomanagementplans (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP wird jedes Jahr bis zur Verlängerung vorgelegt.

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, sollten beide gleichzeitig vorgelegt werden.

Ein aktualisierter RMP ist außerdem einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA).
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung

Der CHMP hat Nalmefen als neuen Wirkstoff („new active substance“) klassifiziert. Entsprechend der „Guideline on good pharmacovigilance practice (GPV), Modul X – Additional Monitoring (EMA 2012) ist Selincro[®] seit April 2013 auf der „List of medicinal products under additional monitoring“ (EMA 2014) aufgeführt.

Zusätzlich ist in der Fachinformation folgender Hinweis gegeben:

- ▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation (LUNDBECK/Selincro[®] 2013).

Für weitere Angaben zum RMP und der Pharmakovigilanzaktivitäten in Verbindung mit einer qualitätsgesicherten Anwendung sei zusätzlich auf das nachfolgende Kapitel 3.4.4 verwiesen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der vorliegende European Public Assessment Report (EPAR) enthält keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind. Somit ergeben sich daraus keine Anforderungen für Selincro®.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Zulassungsinhaber betreibt ein Standardverfahren für routinemäßige Pharmakovigilanztätigkeiten, wie spontane Berichte über unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus klinischen Studien, Exposition bei Schwangerschaft oder Stillzeit, Überdosierungen und Medikationsfehler. Routine-Pharmakovigilanz umfasst Systeme und Prozesse, die sicherzustellen, dass Informationen über alle dem Unternehmen gemeldeten, vermuteten Nebenwirkungen, gesammelt werden, Berichte für die Regulierungsbehörden erstellt werden und die kontinuierliche Überwachung des Sicherheitsprofils der zugelassenen Produkte im Pharmakovigilanzsystem beschrieben wird.

Entsprechend dem EPAR und der zugrunde liegenden Bewertung des CHMP sind alle relevanten Sicherheitsbedenken (s. Tabelle 3-23) in der „Safety Specification“ beschrieben und adäquat von den Standard-Pharmakovigilanzaktivitäten sowie nachfolgenden zusätzlichen Pharmakovigilanzaktivitäten abgedeckt:

- a. Eine nicht-interventionelle, multi-nationale, prospektive Studie (Drug Utilisation Study) wird Daten zur Anwendung und zur Häufigkeit von ausgewählten Nebenwirkungen in der allgemeinen Bevölkerung sowie in Untergruppen unter Routinebedingungen in der ärztlichen Praxis generieren (Studien-Nr. 14910A).

- b. Die unter a. beschriebene Studie wird ergänzt werden, durch eine parallele Studie, die die Anwendung von Nalmefen in Europa untersucht anhand einer retrospektiven Datenbankanalyse (Studien-Nr. 15649A).
- c. Eine interventionelle, monozentrische, offene, vier-armige, Studie mit Einmaldosis zur Untersuchung der pharmakokinetischen Eigenschaften von Nalmefen bei Patienten mit leichter, mittlerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung und in gesunden Probanden (zur Bestimmung der AUC 0-inf von Nalmefen und dessen Hauptmetaboliten 3-O-Glucoronid nach einer Einzeldosis von 18 mg Nalmefen in Patienten mit leichter, mittlerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung im Vergleich mit gesunden Probanden) (Studien-Nr. 15084A).

Bei der Bewertung für die Notwendigkeit eines Risiko-Minimierungs-Plans kam der CHMP zu dem Schluss, dass die Sicherheitsbedenken in der „*Safety Specification*“ des RMP im Rahmen von Routine-Risiko-Minimierungsmaßnahmen adäquat abgebildet sind. Hierüber hinausgehende Risikominimierungsmaßnahmen sind nicht geplant.

Die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung, die im EU Risk-Management-Plan (Lundbeck 2014) beschrieben und im Public Assessment Report (EMA 2013) veröffentlicht sind, sind in Tabelle 3-24 dargestellt.

Tabelle 3-23: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken („*Safety Specification Summary*“)

Wichtige identifizierte Risiken	Verwirrheitszustand; Halluzination, Dissoziation
	Gleichzeitige Einnahme von Opioiden
Wichtige potenzielle Risiken	Off-label-Einsatz
Fehlende Informationen	Anwendung bei schwangeren oder stillenden Frauen
	Anwendung bei Kindern
	Genetischer Polymorphismus
	Anwendung bei anderen ethnischen Gruppen als Kauasiern
	Überdosierung
	Anwendung bei Patienten mit erhöhter ALAT oder ASAT (> 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))	

Tabelle 3-24: Zusammenfassung der Risikominimierungsmaßnahmen (Summary Risk Minimization Measures)

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)
Verwirrtheitszustand; Halluzination, Dissoziation	<ul style="list-style-type: none"> • Routine-Pharmakovigilanz • Nicht-interventionelle, multi-nationale, prospektive Kohortenstudie zur Generierung von Daten zur Anwendung und zur Häufigkeit von ausgewählten Nebenwirkungen in der ärztlichen Praxis Studien-Nr. 14910A 	<p>Routine-Risikominimierung beinhaltet:</p> <p>Sicherheitsmaßnahme in Abschnitt 4.4 des SmPC:</p> <p><i>Über psychiatrische Nebenwirkungen wurde in klinischen Studien berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn Patienten psychiatrische Symptome entwickeln, die nicht mit dem Beginn der Behandlung mit Selincro® in Verbindung stehen und/oder nicht vorübergehend sind, sollte der verschreibende Arzt alternative Ursachen für die Symptome in Erwägung ziehen und den Bedarf für eine Weiterbehandlung mit Selincro® überprüfen. Selincro® wurde bei Patienten mit instabilen psychiatrischen Erkrankungen nicht untersucht. Vorsicht ist geboten, wenn Selincro® Patienten mit einer aktuellen psychiatrischen Begleiterkrankung wie Major Depression verordnet wird.</i></p>
Gleichzeitige Einnahme von Opioiden	<ul style="list-style-type: none"> • Routine-Pharmakovigilanz • Nicht-interventionelle, multi-nationale, prospektive Kohortenstudie zur Generierung von Daten zur Anwendung und zur Häufigkeit von ausgewählten Nebenwirkungen in der ärztlichen Praxis Studien-Nr. 14910A • Anwendung von Nalmefen in Europa: Datenbankanalysen Studien-Nr. 15649A 	<p>Routine-Risikominimierung beinhaltet:</p> <p>Entsprechende Information im SmPC, Abschnitt 4.3:</p> <p><i>Patienten, die Opioid-Analgetika einnehmen.</i></p> <p><i>Patienten mit bestehender oder kurz zurückliegender Opioidabhängigkeit.</i></p> <p><i>Patienten mit akuten Opioid-Entzugssymptomen.</i></p> <p><i>Patienten, bei denen eine kürzliche Anwendung von Opioiden vermutet wird.</i></p> <p>Warnung in Abschnitt 4.4 des SmPC:</p> <p><i>In einer Notfallsituation, in der einem Patienten, der Selincro® einnimmt, ein Opioid verabreicht</i></p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)
		<p><i>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.</i></p> <p><i>Falls in einem Notfall Opioide benötigt werden, muss die Dosis stets individuell eingestellt werden. Falls ungewöhnlich hohe Dosen benötigt werden, ist eine engmaschige Beobachtung erforderlich.</i></p> <p><i>Selincro[®] muss 1 Woche vor der voraussichtlichen Anwendung von Opioiden vorübergehend abgesetzt werden, z. B. wenn Opioid-Analgetika bei einer geplanten Operation eingesetzt werden könnten. Der verschreibende Arzt sollte die Patienten darauf aufmerksam machen, dass es wichtig ist, ihre behandelnden Ärzte über die letzte Einnahme von Selincro[®] zu informieren, wenn die Anwendung von Opioiden erforderlich wird.</i></p> <p><i>Vorsicht ist geboten bei der Anwendung opioidhaltiger Arzneimittel (z. B. Hustenmittel, Opioid-Analgetika (siehe Abschnitt 4.5)).</i></p> <p><i>Information in Abschnitt 4.5 des SmPC:</i></p> <p><i>Falls Selincro[®] gleichzeitig mit Opioid-Agonisten eingenommen wird (z. B. mit bestimmten Arten von Husten- und Erkältungsmitteln, bestimmten Antidiarrhoika sowie Opioid-Analgetika), wird der Patient möglicherweise nicht von dem Opioid-Agonisten profitieren.</i></p>
Off-label-Einsatz	<ul style="list-style-type: none"> • Routine-Pharmakovigilanz • Nicht-interventionelle, multi-nationale, prospektive Kohortenstudie zur 	Routine-Risikominimierung ist geplant und angemessen berücksichtigt.

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)
	<p>Generierung von Daten zur Anwendung und zur Häufigkeit von ausgewählten Nebenwirkungen in der ärztlichen Praxis</p> <p>Studien-Nr. 14910A</p> <ul style="list-style-type: none"> Anwendung von Nalmefen in Europa: Datenbankanalysen <p>Studien-Nr. 15649A</p>	
Anwendung bei schwangeren oder stillenden Frauen	<ul style="list-style-type: none"> Routine-Pharmakovigilanz Nicht-interventionelle, multi-nationale, prospektive Kohortenstudie zur Generierung von Daten zur Anwendung und zur Häufigkeit von ausgewählten Nebenwirkungen in der ärztlichen Praxis <p>Studien-Nr. 14910A (Geschäftszeichen REG_00030276)</p> <ul style="list-style-type: none"> Anwendung von Nalmefen in Europa: Datenbankanalysen <p>Studien-Nr. 15649A</p>	<p>Routine-Risikominimierung beinhaltet:</p> <p>Entsprechende Information in Abschnitt 4.6 des SmPC:</p> <p><i>Schwangerschaft</i></p> <p><i>Es liegen keine oder nur begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Nalmefen bei Schwangeren vor.</i></p> <p><i>Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).</i></p> <p><i>Die Anwendung von Selincro® während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.</i></p> <p><i>Stillzeit</i></p> <p><i>Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen / toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Nalmefen / Metabolite in die Milch übergehen (siehe Abschnitt 5.3). Es ist nicht bekannt, ob Nalmefen beim Menschen in die Muttermilch übergeht.</i></p> <p><i>Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden.</i></p> <p><i>Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Selincro® verzichtet werden soll / die Behandlung mit Selincro® zu unterbrechen ist.</i></p> <p><i>Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der</i></p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)
		<p><i>Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.</i></p> <p><i>Fertilität</i></p> <p><i>In Fertilitätsstudien an Ratten wurden keine Effekte von Nalmefen auf Fertilität, Paarungsverhalten, Schwangerschaft oder Spermien-Parameter beobachtet.</i></p> <p>Abschnitt 5.3:</p> <p><i>Tierversuche ergaben keine Hinweise auf direkte schädliche Wirkungen auf die Fertilität, die Schwangerschaft, die embryonale/fetale Entwicklung, die Geburt oder die postnatale Entwicklung.</i></p> <p><i>In einer Toxizitätsstudie zur embryo-fötalen Entwicklung an Kaninchen wurden Auswirkungen auf die Föten im Sinne eines verminderten fötalen Gewichts sowie einer verzögerten Ossifikation, jedoch keine größeren Abnormalitäten beobachtet. Die AUC beim NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) für diese Effekte lag unterhalb der Exposition des Menschen bei der empfohlenen klinischen Dosierung.</i></p> <p><i>In einer prä-postnatalen Toxizitätsstudie an Ratten wurden eine Zunahme totgeborener Tiere und eine Abnahme der postnatalen Lebensfähigkeit der Jungtiere beobachtet. Dieser Effekt wurde als indirekter Effekt im Zusammenhang mit maternaler Toxizität angesehen.</i></p> <p><i>Studien an Ratten haben gezeigt, dass Nalmefen oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen.</i></p>
Anwendung bei Kindern	<ul style="list-style-type: none"> • Routine-Pharmakovigilanz • Nicht-interventionelle, multi-nationale, prospektive Kohortenstudie zur Generierung von Daten zur 	<p>Routine-Risikominimierungsaktivitäten beinhalten:</p> <p>Entsprechende Information im SmPC, die besagt, dass Wirksamkeit und Sicherheit nicht</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)
	<p>Anwendung und zur Häufigkeit von ausgewählten Nebenwirkungen in der ärztlichen Praxis Studien-Nr. 14910A</p> <ul style="list-style-type: none"> Anwendung von Nalmefen in Europa: Datenbankanalysen Studien-Nr. 15649A 	<p>für Kinder untersucht wurde und die Anwendung für diese Altersgruppe nicht empfohlen wird. Eine Freistellung (Waiver) für klinische Daten zur Anwendung bei Kindern unter 18 Jahren wurde von der PDCO erteilt.</p>
Genetischer Polymorphismus	<ul style="list-style-type: none"> Routine-Pharmakovigilanz 	<p>Routine-Risikominimierung ist geplant und angemessen berücksichtigt. Derzeit sind keine Studien geplant.</p>
Anwendung bei anderen ethnischen Gruppen als Kaukasiern	<ul style="list-style-type: none"> Routine-Pharmakovigilanz Nicht-interventionelle, multi-nationale, prospektive Kohortenstudie zur Generierung von Daten zur Anwendung und zur Häufigkeit von ausgewählten Nebenwirkungen in der ärztlichen Praxis Studien-Nr. 14910A 	<p>Routine-Risikominimierung ist geplant und angemessen berücksichtigt.</p>
Überdosierung	<ul style="list-style-type: none"> Routine-Pharmakovigilanz Nicht-interventionelle, multi-nationale, prospektive Kohortenstudie zur Generierung von Daten zur Anwendung und zur Häufigkeit von ausgewählten Nebenwirkungen in der ärztlichen Praxis Studien-Nr. 14910A Anwendung von Nalmefen in Europa: Datenbankanalysen Studien-Nr. 15649A 	<p>Routine-Risikominimierungsaktivitäten beinhalten: Entsprechende Information in Abschnitt 4.9 im SmPC, die besagt, dass: <i>In einer Studie an Patienten mit der Diagnose pathologisches Spielen wurde Nalmefen in Dosen bis zu 90 mg/Tag über 16 Wochen untersucht. In einer Studie an Patienten mit interstitieller Zystitis erhielten 20 Patienten mehr als 2 Jahre lang 108 mg Nalmefen pro Tag. Es wurde über die Einnahme einer Einzeldosis von 450 mg Nalmefen ohne Veränderungen von Blutdruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz oder Körpertemperatur berichtet. Es wurde kein ungewöhnliches Muster von Nebenwirkungen unter diesen Bedingungen berichtet; die Erfahrungen sind jedoch begrenzt. Die Behandlung einer</i></p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)
		<i>Überdosierung sollte nach Beobachtung an der Symptomatik ausgerichtet werden.</i>
Anwendung bei Patienten mit erhöhter ALAT oder ASAT (> 3 x über der oberen Grenze des Normbereiches)	<ul style="list-style-type: none"> • Routine-Pharmakovigilanz • Nicht-interventionelle, multi-nationale, prospektive Kohortenstudie zur Generierung von Daten zur Anwendung und zur Häufigkeit von ausgewählten Nebenwirkungen in der ärztlichen Praxis Studien-Nr. 14910A 	<p>Routine-Risikominimierungsaktivitäten beinhalten:</p> <p>Entsprechende Information im SmPC, Abschnitt 4.4:</p> <p><i>Wird Selincro® Patienten mit erhöhter ALAT oder ASAT (> 3 x über der oberen Grenze des Normbereiches) verordnet, ist Vorsicht geboten, da diese Patienten aus dem klinischen Entwicklungsprogramm ausgeschlossen waren.</i></p>
Patienten mit Krampfanfällen in der Krankengeschichte, einschließlich Anfällen aufgrund von Alkoholentzug	<ul style="list-style-type: none"> • Routine-Pharmakovigilanz • Nicht-interventionelle, multi-nationale, prospektive Kohortenstudie zur Generierung von Daten zur Anwendung und zur Häufigkeit von ausgewählten Nebenwirkungen in der ärztlichen Praxis Studien-Nr. 14910A (Geschäftszeichen REG_00030276) • Anwendung von Nalmefen in Europa: Datenbankanalysen Studien-Nr. 15649A 	<p>Routine-Risikominimierungsaktivitäten beinhalten:</p> <p>Entsprechende Information im SmPC, Abschnitt 4.3:</p> <p><i>Patienten mit in jüngster Vergangenheit aufgetretenen akuten Alkoholentzugerscheinungen (einschließlich Halluzinationen, Krampfanfällen und Delirium tremens).</i></p> <p>Entsprechende Information im SmPC, Abschnitt 4.4:</p> <p><i>Bei Patienten mit Krampfanfällen in der Krankengeschichte, einschließlich Anfällen aufgrund von Alkoholentzug, gibt es nur begrenzte Erfahrungen. Vorsicht ist geboten, wenn bei solchen Patienten eine Behandlung begonnen wird, die auf reduzierten Alkoholkonsum abzielt.</i></p>
Anwendung bei älteren Patienten	<ul style="list-style-type: none"> • Routine-Pharmakovigilanz • Nicht-interventionelle, multi-nationale, prospektive Kohortenstudie zur Generierung von Daten zur Anwendung und zur Häufigkeit von ausgewählten Nebenwirkungen in der ärztlichen Praxis Studien-Nr. 14910A 	<p>Routine-Risikominimierungsaktivitäten beinhalten:</p> <p>Entsprechende Information im SmPC, Abschnitt 4.2:</p> <p><i>Für diese Patientengruppe wird keine Dosisanpassung empfohlen.</i></p> <p>Sicherheitsmaßnahme in Abschnitt 4.4:</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)
	<ul style="list-style-type: none"> • Anwendung von Nalmefen in Europa: Datenbankanalysen Studien-Nr. 15649A 	<p><i>Bei Patienten ab 65 Jahren mit Alkoholabhängigkeit liegen zur Anwendung von Selincro[®] begrenzte klinische Daten vor.</i></p> <p><i>Vorsicht ist geboten, wenn Selincro[®] Patienten ab 65 Jahren verordnet wird.</i></p> <p>Information in Abschnitt 5.2: <i>Es wurde keine spezifische Studie zur oralen Gabe an Patienten ab 65 Jahren durchgeführt. Eine Studie mit i.v. Anwendung deutete darauf hin, dass es keine relevanten Veränderungen der Pharmakokinetik bei älteren Patienten im Vergleich zu nicht-älteren Patienten gab (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).</i></p>
Anwendung bei Patienten mit erheblichen psychiatrischen Begleiterkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> • Routine-Pharmakovigilanz • Nicht-interventionelle, multi-nationale, prospektive Kohortenstudie zur Generierung von Daten zur Anwendung und zur Häufigkeit von ausgewählten Nebenwirkungen in der ärztlichen Praxis Studien-Nr. 14910A • Anwendung von Nalmefen in Europa: Datenbankanalysen Studien-Nr. 15649A 	<p>Routine-Risikominimierungsaktivitäten beinhalten:</p> <p>Entsprechende Information im SmPC, Abschnitt 4.4: <i>Über psychiatrische Nebenwirkungen wurde in klinischen Studien berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn Patienten psychiatrische Symptome entwickeln, die nicht mit dem Beginn der Behandlung mit Selincro[®] in Verbindung stehen und/oder nicht vorübergehend sind, sollte der verschreibende Arzt alternative Ursachen für die Symptome in Erwägung ziehen und den Bedarf für eine Weiterbehandlung mit Selincro[®] überprüfen. Selincro[®] wurde bei Patienten mit instabilen psychiatrischen Erkrankungen nicht untersucht. Vorsicht ist geboten, wenn Selincro[®] Patienten mit einer aktuellen psychiatrischen Begleiterkrankung wie Major Depression verordnet wird.</i></p>
Anwendung bei Patienten mit somatischen Begleiterkrankungen, z.B. renale, hepatische, kardiale,	<ul style="list-style-type: none"> • Routine-Pharmakovigilanz • Nicht-interventionelle, multi-nationale, prospektive 	<p>Routine-Risikominimierungsaktivitäten beinhalten:</p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)
neurologische Störungen	<p>Kohortenstudie zur Generierung von Daten zur Anwendung und zur Häufigkeit von ausgewählten Nebenwirkungen in der ärztlichen Praxis Studien-Nr. 14910A</p> <ul style="list-style-type: none"> Anwendung von Nalmefen in Europa: Datenbankanalysen Studien-Nr. 15649A 	<p>Entsprechende Information im SmPC, Abschnitt 4.3: <i>Patienten mit in jüngster Vergangenheit aufgetretenen akuten Alkoholentzugerscheinungen (einschließlich Halluzinationen, Krampfanfällen und Delirium tremens).</i></p> <p>Entsprechende Information im SmPC, Abschnitt 4.4: <i>Bei Patienten mit Krampfanfällen in der Krankengeschichte, einschließlich Anfällen aufgrund von Alkoholentzug, gibt es nur begrenzte Erfahrungen. Vorsicht ist geboten, wenn bei solchen Patienten eine Behandlung begonnen wird, die auf reduzierten Alkoholkonsum abzielt. Selincro® wird extensiv über die Leber metabolisiert und vorwiegend über den Urin ausgeschieden. Daher sollten Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden, wenn Selincro® Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung oder leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung verordnet wird, zum Beispiel eine häufigere Überwachung.</i></p>
Langzeitanwendung > 1 Jahr	<ul style="list-style-type: none"> Routine-Pharmakovigilanz Nicht-interventionelle, multi-nationale, prospektive Kohortenstudie zur Generierung von Daten zur Anwendung und zur Häufigkeit von ausgewählten Nebenwirkungen in der ärztlichen Praxis Studien-Nr. 14910A Anwendung von Nalmefen in Europa: Datenbankanalysen Studien-Nr. 15649A 	<p>Routine-Risikominimierungsaktivitäten beinhalten:</p> <p>Entsprechende Information im SmPC, Abschnitt 4.2: <i>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. Der Arzt sollte weiterhin die Fortschritte des Patienten bezüglich der Reduktion des Alkoholkonsums, allgemeiner Funktionsfähigkeit, Therapieadhärenz und möglicher</i></p>

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanzaktivitäten (Routine- und Zusatzaktivitäten)	Vorgeschlagene Aktivitäten zur Risikominimierung (Routine- und Zusatzaktivitäten)
		<p><i>Nebenwirkungen einschätzen. Für die Anwendung von Selincro® liegen klinische Daten unter randomisierten, kontrollierten Bedingungen für einen Zeitraum von 6 bis 12 Monaten vor. Wird Selincro® länger als 1 Jahr verordnet, ist Vorsicht geboten.</i></p> <p>Entsprechende Information im SmPC, Abschnitt 4.4:</p> <p><i>Es gibt nur begrenzte Erfahrungen bei Patienten zur Langzeitanwendung über 1 Jahr hinaus. Vorsicht ist geboten, wenn Selincro® für länger als 1 Jahr verordnet wird.</i></p>
<p>Gleichzeitige Einnahme anderer ZNS-wirksamen Medikamente (ATC-Codes N06A (Antidepressiva), N05A (Antipsychotika), N05B (Anxiolytika) oder N05C (Hypnotika))</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Routine-Pharmakovigilanz • Nicht-interventionelle, multi-nationale, prospektive Kohortenstudie zur Generierung von Daten zur Anwendung und zur Häufigkeit von ausgewählten Nebenwirkungen in der ärztlichen Praxis Studien-Nr. 14910A • Anwendung von Nalmefen in Europa: Datenbankanalysen Studien-Nr. 15649A 	<p>Routine-Risikominimierungsaktivitäten beinhalten:</p> <p>Entsprechende Information im SmPC, Abschnitt 4.5, die besagt, dass keine <i>In-vivo</i>-Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen durchgeführt wurden, die potenzielle kinetische Interaktionen beschreiben.</p>

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es gibt keine weiteren Anforderungen hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels in Bezug auf Therapiedauer, Therapieabsetzen oder

Verlaufskontrollen, die nicht schon im Abschnitt 3.4.1 genannt wurden. Diese entsprechen den Vorsichtsmaßnahmen, wie sie in der Fachinformation und im RMP enthalten sind.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Das Ziel der Informationsbeschaffung war es die Angaben zur Darstellung der Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Selincro[®] zu identifizieren.

Die entsprechenden bevorzugt öffentlich verfügbaren Quellen wurden in Freihandresearche auf beste Evidenz durchsucht. Hierbei wurde nur auf offizielle Dokumente wie den EPAR (EMA 2013), die Fachinformation (Lundbeck/Selincro[®] 2013) sowie auf den Risk-Management-Plan (Lundbeck 2014) in seiner aktuellsten Version Bezug genommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. EMA (European Medicines Agency) (2012): Guideline on good pharmacovigilance practice (GPV), Modul X - Additional Monitoring. EMA/169546/2012. Online im Internet unter http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129244.pdf (24.6.2014).
2. 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 (24.6.2014).
3. EMA (European Medicines Agency) (2014): List of medicinal products under additional monitoring. EMA/245297/2013. Online im Internet unter http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/04/WC500142453.pdf (26.6.2014).

4. Lundbeck/Selincro® (2013): Lundbeck GmbH, Fachinformation Selincro® Stand Dezember 2013.
5. Lundbeck (Lundbeck A/S) (2014): Selincro® Module 1.8.2 Nalmefene Risk Management Plan including Annexes – Stand: Version 3 - 30.04.2014. Data on File. Kopenhagen.