

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

Nalmefen (Selincro[®])

Lundbeck GmbH

Modul 4 A

*Reduktion des Alkoholkonsums bei erwachsenen
Patienten mit Alkoholabhängigkeit*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 28.08.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	17
Abkürzungsverzeichnis	23
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	29
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	30
4.2 Methodik.....	48
4.2.1 Fragestellung.....	48
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	50
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	58
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	58
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	58
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	60
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	61
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	62
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	64
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	64
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	65
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	69
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	72
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	73
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	75
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	82
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	82
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	84
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	93
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	98
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	109
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	111
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	112
4.3.1.3.1.1 Trinkhäufigkeit – RCT.....	112
4.3.1.3.1.2 Trinkmenge.....	120
4.3.1.3.1.3 Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge).....	127

4.3.1.3.1.4	Gammaglutamyltransferase (GGT)	136
4.3.1.3.1.5	Alaninaminotransferase (ALT).....	144
4.3.1.3.1.6	Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT)	151
4.3.1.3.1.7	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	158
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	165
4.3.1.3.2.1	Trinkhäufigkeit stratifiziert nach Geschlecht – RCT	166
4.3.1.3.2.2	Trinkhäufigkeit stratifiziert nach Alter – RCT	167
4.3.1.3.2.3	Trinkhäufigkeit stratifiziert nach Schweregrad der Alkoholabhängigkeit – RCT.....	169
4.3.1.3.2.4	Trinkhäufigkeit stratifiziert nach Ländern – RCT	170
4.3.1.3.2.5	Trinkmenge stratifiziert nach Geschlecht – RCT	173
4.3.1.3.2.6	Trinkmenge stratifiziert nach Alter – RCT.....	174
4.3.1.3.2.7	Trinkmenge stratifiziert nach Schweregrad der Alkoholabhängigkeit – RCT.....	176
4.3.1.3.2.8	Trinkmenge stratifiziert nach Ländern – RCT.....	177
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	180
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	183
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	183
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	183
4.3.2.1.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nalmefen)	183
4.3.2.1.1.2	Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Naltrexon)	196
4.3.2.1.1.3	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nalmefen) und RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Naltrexon)	200
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	203
4.3.2.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	204
4.3.2.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	225
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	230
4.3.2.1.3.1	Endpunkte – indirekte Vergleiche aus RCT	235
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	417
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	433
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	433
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	433
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	434
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	434
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	435
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	435
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	436
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	436
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	436
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	436
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	437

4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	437
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	448
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	448
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	454
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	466
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	467
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	467
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	468
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	468
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	468
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	473
4.7	Referenzliste.....	477
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		489
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		517
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		521
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		556
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		568
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		635

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzen Nalmefen vs. Naltrexon auf Endpunktebene	47
Tabelle 4-2: Einschlusskriterien für Studien zur Nutzenbewertung	52
Tabelle 4-3: Ausschlusskriterien für Studien zur Nutzenbewertung	54
Tabelle 4-4: Risikokategorien gemäß WHO Definition für Alkoholkonsum pro Tag (EMA 2010)	66
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-12: Risikokategorien gemäß WHO Definition für Alkoholkonsum pro Tag (EMA 2010)	104
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-15: Operationalisierung für den Endpunkt Trinkhäufigkeit.....	113
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Trinkhäufigkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Tabelle 4-17: Ergebnisse für den Endpunkt Trinkhäufigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, FAS, MMRM) – 24 Wochen	116
Tabelle 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt Trinkhäufigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, FAS, MMRM) –12 Wochen	118
Tabelle 4-19: Operationalisierung für den Endpunkt Trinkmenge	120
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Trinkmenge in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt Trinkmenge aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, FAS, MMRM) – 24 Wochen	123

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Trinkmenge (TAC/Tag) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, FAS, MMRM) – 12 Wochen	125
Tabelle 4-23: Operationalisierung für den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge)	127
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, FAS, MMRM) – 24 Wochen.....	130
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, FAS, MMRM) – 12 Wochen.....	133
Tabelle 4-27: Operationalisierung für den Endpunkt Gammaglutamyltransferase (GGT)....	136
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gammaglutamyltransferase (GGT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	137
Tabelle 4-29: Adjustierte Ergebnisse für den Endpunkt Gammaglutamyltransferase (GGT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, FAS, MMRM) – 24 Wochen.....	139
Tabelle 4-30: Adjustierte Ergebnisse für Gammaglutamyltransferase (GGT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, FAS, MMRM) – 12 Wochen	141
Tabelle 4-31: Operationalisierung für den Endpunkt Alaninaminotransferase (ALT)	144
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Alaninaminotransferase (ALT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	145
Tabelle 4-33: Adjustierte Ergebnisse für den Endpunkt Alaninaminotransferase (ALT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, FAS, MMRM) – 24 Wochen.....	147
Tabelle 4-34: Adjustierte Ergebnisse für den Endpunkt Alaninaminotransferase (ALT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, FAS, MMRM) – 12 Wochen.....	149
Tabelle 4-35: Operationalisierung für den Endpunkt Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT)	151
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	152
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, FAS, MMRM) – 24 Wochen.....	154
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, FAS, MMRM) – 12 Wochen	156
Tabelle 4-39: Operationalisierung für den Endpunkt Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse.....	159

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	160
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, APTS)	162
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Trinkhäufigkeit stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, OC, MMRM) – 24 Wochen.....	166
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Trinkhäufigkeit stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, OC, MMRM) – 24 Wochen	167
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Trinkhäufigkeit stratifiziert nach Schweregrad der Alkoholabhängigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, OC, MMRM) – 24 Wochen.....	169
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Trinkhäufigkeit stratifiziert nach Ländern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, OC, MMRM) – 24 Wochen	170
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Trinkmenge stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, OC, MMRM) – 24 Wochen	173
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Trinkmenge stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, OC, MMRM) – 24 Wochen.....	174
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Trinkmenge stratifiziert nach Schweregrad der Alkoholabhängigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, OC, MMRM) – 24 Wochen.....	176
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Trinkmenge stratifiziert nach Ländern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, OC, MMRM) – 24 Wochen	177
Tabelle 4-50: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	184
Tabelle-4-51: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nalmefen)	185
Tabelle 4-52: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	195
Tabelle 4-53: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Naltrexon).....	196
Tabelle-4-54: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Naltrexon).....	197
Tabelle 4-55: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Naltrexon).....	199
Tabelle 4-56: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nalmefen) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Naltrexon).....	201
Tabelle 4-57: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nalmefen) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Naltrexon)	204

Tabelle 4-58: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nalmefen) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Naltrexon)	212
Tabelle 4-59: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nalmefen) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Naltrexon)	214
Tabelle 4-60: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nalmefen) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Naltrexon)	225
Tabelle 4-61: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	231
Tabelle 4-62: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich des Endpunkts Trinkhäufigkeit herangezogen wurden	235
Tabelle 4-63: Operationalisierung des Endpunkts Trinkhäufigkeit	237
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts Trinkhäufigkeit in RCT für indirekte Vergleiche.....	239
Tabelle-4-65: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – 24 Wochen	242
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt Trinkhäufigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, FAS, MMRM)	243
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Trinkhäufigkeit aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT)	244
Tabelle 4-68: Ergebnis für den Endpunkt Trinkhäufigkeit aus dem Indirekten Vergleich – 24 Wochen.....	247
Tabelle 4-69: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – 12 Wochen	248
Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt Trinkhäufigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, FAS, MMRM) – 12 Wochen	249
Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt Trinkhäufigkeit aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT)	250
Tabelle 4-72: Ergebnis für den Endpunkt Trinkhäufigkeit aus RCT für indirekte Vergleiche	251
Tabelle 4-73: Ergebnis für den Endpunkt Trinkhäufigkeit aus dem indirekten Vergleich – 12 Wochen.....	252
Tabelle 4-74: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	254
Tabelle 4-75: Operationalisierung des Endpunkts Trinkmenge.....	255
Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Trinkmenge in RCT für indirekte Vergleiche.....	257
Tabelle 4-77: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – 24 Wochen	260
Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt Trinkmenge aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, FAS, MMRM) – 24 Wochen	261

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt Trinkmenge aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT)	262
Tabelle 4-80: Ergebnis für den Endpunkt Trinkmenge aus dem indirekten Vergleich – 24 Wochen.....	265
Tabelle 4-81: Ergebnis der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Trinkmenge bestimmt durch TAC aus dem indirekten Vergleich – 24 Wochen	267
Tabelle 4-82: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – 12 Wochen	268
Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt Trinkmenge aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, FAS, MMRM) – 12 Wochen	269
Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt Trinkmenge aus RCT für indirekte Vergleiche- 12 Wochen (ITT).....	270
Tabelle 4-85: Ergebnis für den Endpunkt Trinkmenge aus RCT für indirekten Vergleich...	271
Tabelle 4-86: Ergebnis für den Endpunkt Trinkmenge aus dem indirekten Vergleich – 12 Wochen.....	272
Tabelle 4-87: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	273
Tabelle 4-88: Operationalisierung des Endpunkts Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge)	275
Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) in RCT für indirekten Vergleich	279
Tabelle 4-90: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – 24 Wochen	281
Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, FAS, MMRM) – 24 Wochen.....	282
Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) aus RCT für indirekten Vergleich (ITT)	284
Tabelle 4-93: Ergebnis für den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) aus dem indirekten Vergleich – 24 Wochen	287
Tabelle 4-94: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – 12 Wochen	289
Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, FAS, MMRM) – 12 Wochen.....	290
Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT) - 12 Wochen.....	292
Tabelle 4-97: Ergebnis für den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) aus dem indirekten Vergleich – 12 Wochen	295

Tabelle 4-98: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	296
Tabelle 4-99: Operationalisierung für den Endpunkt Gammaglutamyltransferase (GGT)....	297
Tabelle 4-100: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gammaglutamyltransferase (GGT) in RCT für indirekten Vergleich	299
Tabelle 4-101: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – 24 Wochen	303
Tabelle 4-102: Adjustierte Ergebnisse für den Endpunkt Gammaglutamyltransferase (GGT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, FAS, MMRM) – 24 Wochen.....	304
Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt Gammaglutamyltransferase (GGT) aus RCT für indirekten Vergleich (ITT)	305
Tabelle 4-104: Ergebnis für den Endpunkt Gammaglutamyltransferase (GGT) aus dem indirekten Vergleich (exklusive NTX51) – 24 Wochen	309
Tabelle 4-105: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	310
Tabelle 4-106: Adjustierte Ergebnisse für den Endpunkt Gammaglutamyltransferase (GGT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, FAS, MMRM) – 12 Wochen.....	311
Tabelle 4-107: Ergebnisse für den Endpunkt Gammaglutamyltransferase (GGT) aus RCT für indirekten Vergleich (ITT) – 12 Wochen	312
Tabelle 4-108: Ergebnis für den Endpunkt Gammaglutamyltransferase (GGT) aus dem indirekten Vergleich – 12 Wochen.....	315
Tabelle 4-109: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	316
Tabelle 4-110: Operationalisierung für den Endpunkt Alaninaminotransferase (ALT)	317
Tabelle 4-111: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Alaninaminotransferase (ALT) in RCT für indirekte Vergleiche.....	318
Tabelle 4-112: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden - 24 Wochen	322
Tabelle 4-113: Adjustierte Ergebnisse für den Endpunkt Alaninaminotransferase (ALT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, FAS, MMRM) – 24 Wochen.....	323
Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Endpunkt Alaninaminotransferase (ALT) aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT)	324
Tabelle 4-115: Ergebnis für den Endpunkt Alaninaminotransferase (ALT) aus RCT für indirekten Vergleich.....	325
Tabelle 4-116: Ergebnis für den Endpunkt Alaninaminotransferase (ALT) aus dem indirekten Vergleich – 24 Wochen.....	326
Tabelle 4-117: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	327

Tabelle 4-118: Adjustierte Ergebnisse für den Endpunkt Alaninaminotransferase (ALT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, FAS, MMRM) – 12 Wochen.....	328
Tabelle 4-119: Ergebnisse für den Endpunkt Alaninaminotransferase (ALT) aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT)	329
Tabelle 4-120: Ergebnis für den Endpunkt Alaninaminotransferase (ALT) aus RCT für indirekten Vergleich.....	330
Tabelle 4-121: Ergebnis für den Endpunkt Alaninaminotransferase (ALT) aus dem indirekten Vergleich – 12 Wochen.....	331
Tabelle 4-122: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	332
Tabelle 4-123: Operationalisierung für den Endpunkt Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT)	333
Tabelle 4-124: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT) in RCT für indirekte Vergleiche.....	334
Tabelle 4-125: Ergebnisse für den Endpunkt Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, FAS, MMRM) – 24 Wochen.....	337
Tabelle 4-126: Ergebnisse für den Endpunkt Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT) aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT)	338
Tabelle 4-127: Ergebnis für den Endpunkt Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT) aus RCT für indirekten Vergleich	339
Tabelle 4-128: Ergebnis für den Endpunkt Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT) aus dem indirekten Vergleich – 24 Wochen	340
Tabelle 4-129: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden*	342
Tabelle 4-130: Operationalisierung für den Endpunkt Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse.....	344
Tabelle 4-131: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche	346
Tabelle 4-132: Ergebnisse für den Endpunkt Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, APTS)	349
Tabelle 4-133: Ergebnisse für den Endpunkt Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT).....	350
Tabelle 4-134: Ergebnis für den Endpunkt Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus dem indirekten Vergleich – Relatives Risiko.....	353
Tabelle 4-135: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden*	355
Tabelle 4-136: Operationalisierung für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	356

Tabelle 4-137: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche	357
Tabelle 4-138: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, APTS)	360
Tabelle 4-139: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT).....	360
Tabelle 4-140: Ergebnis für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus dem indirekten Vergleich – Relatives Risiko.....	362
Tabelle 4-141: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden*	364
Tabelle 4-142: Operationalisierung für den Endpunkt Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	365
Tabelle 4-143: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche	368
Tabelle 4-144: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, APTS)	371
Tabelle 4-145: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT).....	371
Tabelle 4-146: Ergebnis für den Endpunkt Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse aus dem indirekten Vergleich – Relatives Risiko.....	373
Tabelle 4-147: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden*	374
Tabelle 4-148: Operationalisierung für den Endpunkt Übelkeit.....	375
Tabelle 4-149: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Übelkeit.....	376
Tabelle 4-150: Ergebnisse für den Endpunkt Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, APTS).....	379
Tabelle 4-151: Ergebnisse für den Endpunkt Übelkeit aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT)	379
Tabelle 4-152: Ergebnis für den Endpunkt Übelkeit aus dem indirekten Vergleich – Relatives Risiko.....	381
Tabelle 4-153: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	382
Tabelle 4-154: Operationalisierung für den Endpunkt Schwindel.....	383
Tabelle 4-155: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Schwindel.....	384
Tabelle 4-156: Ergebnisse für den Endpunkt Schwindel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, APTS).....	386
Tabelle 4-157: Ergebnisse für den Endpunkt Schwindel aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT)	387
Tabelle 4-158: Ergebnis für den Endpunkt Schwindel aus dem indirekten Vergleich – Relatives Risiko.....	388

Tabelle 4-159: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden*.....	389
Tabelle 4-160: Operationalisierung für den Endpunkt Schlaflosigkeit.....	390
Tabelle 4-161: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Schlaflosigkeit.....	391
Tabelle 4-162: Ergebnisse für den Endpunkt Schlaflosigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, APTS)	393
Tabelle 4-163: Ergebnisse für den Endpunkt Schlaflosigkeit aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT)	394
Tabelle 4-164: Ergebnis für den Endpunkt Schlaflosigkeit aus dem indirekten Vergleich – Relatives Risiko.....	395
Tabelle 4-165: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	396
Tabelle 4-166: Operationalisierung für den Endpunkt Kopfschmerzen	397
Tabelle 4-167: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Kopfschmerzen ...	398
Tabelle 4-168: Ergebnisse für den Endpunkt Kopfschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, APTS)	400
Tabelle 4-169: Ergebnisse für den Endpunkt Kopfschmerzen aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT)	401
Tabelle 4-170: Ergebnis für den Endpunkt Kopfschmerzen aus dem indirekten Vergleich – Relatives Risiko.....	402
Tabelle 4-171: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	403
Tabelle 4-172: Operationalisierung für den Endpunkt Müdigkeit	404
Tabelle 4-173: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Müdigkeit	405
Tabelle 4-174: Ergebnisse für den Endpunkt Müdigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, APTS).....	408
Tabelle 4-175: Ergebnisse für den Endpunkt Müdigkeit aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT)	408
Tabelle 4-176: Ergebnis für den Endpunkt Müdigkeit aus dem indirekten Vergleich – Relatives Risiko.....	410
Tabelle 4-177: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden*.....	411
Tabelle 4-178: Operationalisierung für den Endpunkt Schläfrigkeit	412
Tabelle 4-179: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Schläfrigkeit	413
Tabelle 4-180: Ergebnisse für den Endpunkt Schläfrigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, APTS)	415
Tabelle 4-181: Ergebnisse für den Endpunkt Schläfrigkeit aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT)	415
Tabelle 4-182: Ergebnis für den Endpunkt Schläfrigkeit aus dem indirekten Vergleich – Relatives Risiko.....	417

Tabelle 4-183: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Einfluss Geschlecht auf den Endpunkt Trinkhäufigkeit nach 24 Wochen	420
Tabelle 4-184: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Einfluss Alter auf den Endpunkt Trinkhäufigkeit nach 24 Wochen	421
Tabelle 4-185: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Einfluss Region auf den Endpunkt Trinkhäufigkeit nach 24 Wochen	422
Tabelle 4-186: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Einfluss Geschlecht auf den Endpunkt Trinkmenge nach 24 Wochen	425
Tabelle 4-187: Ergebnisse des Vergleiches Nalmefen vs. Naltrexon hinsichtlich des Einflusses Geschlecht auf den Endpunkt Trinkmenge nach 24 Wochen	425
Tabelle 4-188: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Einfluss Alter auf den Endpunkt Trinkmenge nach 24 Wochen	426
Tabelle 4-189: Ergebnisse des Vergleiches Nalmefen vs. Naltrexon hinsichtlich des Einflusses Alter auf den Endpunkt Trinkmenge nach 24 Wochen	427
Tabelle 4-190: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Einfluss Region auf den Endpunkt Trinkmenge nach 24 Wochen	428
Tabelle 4-191: Ergebnisse des Vergleiches Nalmefen vs. Naltrexon hinsichtlich des Einflusses Region auf den Endpunkt Trinkmenge nach 24 Wochen	428
Tabelle 4-192: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Einfluss Geschlecht auf den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) nach 24 Wochen	429
Tabelle 4-193: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Einfluss Alter auf den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) nach 24 Wochen	430
Tabelle 4-194: Ergebnisse des Vergleiches Nalmefen vs. Naltrexon hinsichtlich des Einflusses Alter auf den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) nach 24 Wochen	431
Tabelle 4-195: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Einfluss Region auf den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) nach 24 Wochen	432
Tabelle 4-196: Ergebnisse des Vergleiches Nalmefen vs. Naltrexon hinsichtlich des Einflusses Region auf den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) nach 24 Wochen	432
Tabelle 4-197: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	434
Tabelle 4-198: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	434
Tabelle 4-199: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	435
Tabelle 4-200: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen	437
Tabelle 4-201: Evidenzstufe der herangezogenen Studien	449
Tabelle 4-202: Studienqualität der herangezogenen Studien	450

Tabelle 4-203: Aussagekraft der Nachweise auf Endpunktebene (nach 24 Wochen)	453
Tabelle 4-204: Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nalmefen vs. Naltrexon auf Endpunktebene (nach 24 Wochen)	459
Tabelle 4-205: Ausmaß des Zusatznutzens von Nalmefen vs. Naltrexon auf Endpunktebene	461
Tabelle 4-206: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	467
Tabelle 4-207: Korrelation (R^2_{trial}) zwischen TAC und den sekundären Endpunkten DrInC-2R, CGI-S und GGT	472
Tabelle 4-208: Korrelation (R^2_{trial}) zwischen HDD und den sekundären Endpunkten DrInC-2R, CGI-S und GGT	473
Tabelle 4-209 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 12014A	569
Tabelle 4-210 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 12023A	577
Tabelle 4-211 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 12013A	585
Tabelle 4-212 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CPH-101-801	593
Tabelle 4-213 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Balldin 2003 (NTX04) .	599
Tabelle 4-214 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Heinälä 2001 (NTX17).	604
Tabelle 4-215 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Morris 2001 (NTX 29) .	608
Tabelle 4-216 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie O'Malley 2003 (NTX 33)	613
Tabelle 4-217 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Anton 2005 (NTX40) ...	618
Tabelle 4-218 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie O'Malley 2008 (NTX51)	624
Tabelle 4-219 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Volpicelli 1997 (NTX59)	630
Tabelle 4-220 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 12014A	636
Tabelle 4-221 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 12023A	654
Tabelle 4-222 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 12013A	672
Tabelle 4-223 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CPH-101-0801	690
Tabelle 4-224 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Balldin 2003 (NTX04)	708
Tabelle 4-225 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Heinälä 2001 (NTX17)	718
Tabelle 4-226 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Morris 2001 (NTX29)	727

Tabelle 4-227 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie O'Malley 2003 (NTX33).....	732
Tabelle 4-228 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Anton 2005 (NTX40)	742
Tabelle 4-229 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie O'Malley 2008 (NTX51).....	746
Tabelle 4-230 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Volpicelli 1997 (NTX59)	757

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Nalmefen und Naltrexon.....	78
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nalmefen)....	85
Abbildung 4-3: Design der Studien 12014A und 12023A.....	106
Abbildung 4-4: Design der Studie 12013A.....	107
Abbildung 4-5: Meta-Analyse für den Endpunkt Trinkhäufigkeit aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Placebo ($I^2=0,0\%$, $p=0,916$) – 24 Wochen ...	117
Abbildung 4-6: Meta-Analyse für den Endpunkt Trinkhäufigkeit aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Placebo ($I^2=0,0\%$, $p=0,952$) – 12 Wochen ...	119
Abbildung 4-7: Meta-Analyse für den Endpunkt Trinkmenge aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Placebo ($I^2=0,0\%$, $p=0,694$) – 24 Wochen.....	124
Abbildung 4-8: Meta-Analyse für den Endpunkt Trinkmenge aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Placebo ($I^2=0,0\%$, $p=0,897$) – 12 Wochen.....	126
Abbildung 4-9: Meta-Analyse für den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Placebo ($I^2=0,0\%$, $p=0,753$) – 24 Wochen.....	132
Abbildung 4-10: Meta-Analyse für den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Placebo ($I^2=0,0\%$, $p=0,905$) – 12 Wochen.....	135
Abbildung 4-11: Meta-Analyse für den Endpunkt Gammaglutamyltransferase (GGT) aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Placebo ($I^2=32,9\%$, $p=0,215$) – 24 Wochen.....	140
Abbildung 4-12: Funnel-Plot für den Endpunkt Gammaglutamyltransferase (GGT) aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Placebo ($I^2=35,5\%$, $p=0,199$) – 12 Wochen.....	142
Abbildung 4-13: Meta-Analyse für den Endpunkt Gammaglutamyltransferase (GGT) aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Placebo ($I^2=35,5\%$, $p=0,199$) – 12 Wochen.....	143
Abbildung 4-14: Meta-Analyse für den Endpunkt Alaninaminotransferase (ALT) aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Placebo ($I^2=0,0\%$, $p=0,591$) – 24 Wochen ...	148
Abbildung 4-15: Meta-Analyse für den Endpunkt Alaninaminotransferase (ALT) aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Placebo ($I^2=29,3\%$, $p=0,237$) – 12 Wochen ..	150
Abbildung 4-16: Meta-Analyse für den Endpunkt Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT) aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Placebo ($I^2=0,0\%$, $p=0,913$) – 24 Wochen.....	155
Abbildung 4-17: Meta-Analyse für den Endpunkt Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT) aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Placebo ($I^2=0,0\%$, $p=0,776$) – 12 Wochen.....	157

Abbildung 4-18: Funnel-Plot für den Endpunkt Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Placebo – Relatives Risiko ($I^2=73,1\%$; $p=0,011$)	163
Abbildung 4-19: Meta-Analyse für den Endpunkt Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus – Relatives Risiko ($I^2=73,1\%$; $p=0,011$)	164
Abbildung 4-20: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nalmefen)..	187
Abbildung 4-21: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Naltrexon)	198
Abbildung 4-22: Design der Studien 12014A und 12023A	217
Abbildung 4-23: Design der Studie 12013A	218
Abbildung 4-24: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Nalmefen und Naltrexon	236
Abbildung 4-25: Meta-Analyse für den Endpunkt Trinkhäufigkeit aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Placebo ($I^2=0,0\%$, $p=0,916$) – 24 Wochen	245
Abbildung 4-26: Meta-Analyse für den Endpunkt Trinkhäufigkeit aus den eingeschlossenen RCT von Naltrexon versus Placebo ($I^2=0,0\%$, $p=0,562$)	246
Abbildung 4-27: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Trinkhäufigkeit aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Naltrexon - 24 Wochen [NMF02b = CPH-101-0801; NMF04b = 12014A; NMF05b = 12023A; NMF06b = 12013A]	246
Abbildung 4-28: Meta-Analyse für den Endpunkt Trinkhäufigkeit aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Placebo ($I^2=0,0\%$, $p=0,952$) – 12 Wochen	251
Abbildung 4-29: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Trinkhäufigkeit aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Naltrexon - 12 Wochen	252
Abbildung 4-30: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Nalmefen und Naltrexon	255
Abbildung 4-31: Meta-Analyse für den Endpunkt Trinkmenge aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Placebo ($I^2=0,0\%$, $p=0,694$) – 24 Wochen	264
Abbildung 4-32: Meta-Analyse für den Endpunkt Trinkmenge aus den eingeschlossenen RCT von Naltrexon versus Placebo ($I^2=0,0\%$, $p=0,752$)	264
Abbildung 4-33: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Trinkmenge aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Naltrexon - 24 Wochen [NMF02b = CPH-101-0801; NMF04b = 12014A; NMF05b = 12023A; NMF06b = 12013A]	265
Abbildung 4-34: Sensitivitätsanalyse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Trinkmenge (bestimmt durch TAC) aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Naltrexon - 24 Wochen [NMF02b = CPH-101-0801; NMF04b = 12014A; NMF05b = 12023A; NMF06b = 12013A]	266
Abbildung 4-35: Meta-Analyse für den Endpunkt Trinkmenge aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Placebo ($I^2=0,0\%$, $p=0,897$) – 12 Wochen	271

Abbildung 4-36: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Trinkmenge aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Naltrexon - 12 Wochen.....	272
Abbildung 4-37: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Nalmefen und Naltrexon.....	274
<i>Abbildung 4-38: Meta-Analyse für den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Placebo ($I^2=0,0\%$, $p=0,753$) – 24 Wochen.....</i>	<i>286</i>
Abbildung 4-39: Meta-Analyse für den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) aus den eingeschlossenen RCT von Naltrexon versus Placebo ($I^2=0,0\%$, $p=0,717$).....	286
Abbildung 4-40: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Naltrexon - 24 Wochen [NMF02b = CPH-101-0801; NMF04b = 12014A; NMF05b = 12023A; NMF06b = 12013A].....	287
Abbildung 4-41: Meta-Analyse für den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Placebo ($I^2=0,0\%$, $p=0,905$) – 12 Wochen.....	293
Abbildung 4-42: Meta-Analyse für den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) aus den eingeschlossenen RCT von Naltrexon versus Placebo ($I^2=0,0\%$, $p=0,954$) - 12 Wochen.....	294
Abbildung 4-43: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Naltrexon - 12 Wochen.....	294
Abbildung 4-44: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Nalmefen und Naltrexon.....	297
Abbildung 4-45: Meta-Analyse für den Endpunkt Gammaglutamyltransferase (GGT) aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Placebo ($I^2=32,9\%$, $p=0,215$) – 24 Wochen.....	306
Abbildung 4-46: Meta-Analyse für den Endpunkt Gammaglutamyltransferase (GGT) aus den eingeschlossenen RCT von Naltrexon versus Placebo ($I^2=68,3\%$, $p=0,042$).....	307
Abbildung 4-47: Funnel-Plot für den Endpunkt Gammaglutamyltransferase (GGT) aus den eingeschlossenen RCT von Naltrexon versus Placebo ($I^2=68,3\%$, $p=0,042$).....	307
Abbildung 4-48: Meta-Analyse für den Endpunkt Gammaglutamyltransferase (GGT) aus den eingeschlossenen RCT von Naltrexon versus Placebo ($I^2=0,0\%$, $p=0,360$) nach Ausschluss der Studie NTX51.....	308
Abbildung 4-49: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Gammaglutamyltransferase (GGT) aus den eingeschlossenen RCT (exklusive NTX51) von Nalmefen versus Naltrexon - 24 Wochen.....	308
Abbildung 4-50: Funnel-Plot für den Endpunkt Gammaglutamyltransferase (GGT) aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Placebo ($I^2=35,5\%$, $p=0,199$) – 12 Wochen.....	313

Abbildung 4-51: Meta-Analyse für den Endpunkt Gammaglutamyltransferase (GGT) aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Placebo ($I^2=35,5\%$, $p=0,199$) – 12 Wochen.....	313
Abbildung 4-52: Meta-Analyse für den Endpunkt Gammaglutamyltransferase (GGT) aus den eingeschlossenen RCT von Naltrexon versus Placebo ($I^2=0,0\%$, $p=0,395$) – 12 Wochen.....	314
Abbildung 4-53: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Gammaglutamyltransferase (GGT) aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Naltrexon - 12 Wochen.....	314
Abbildung 4-54: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Nalmefen und Naltrexon.....	316
Abbildung 4-55: Meta-Analyse für den Endpunkt Alaninaminotransferase (ALT) aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Placebo ($I^2=0,0\%$, $p=0,591$) – 24 Wochen ...	325
Abbildung 4-56: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Alaninaminotransferase (ALT) aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Naltrexon - 24 Wochen.....	326
Abbildung 4-57: Meta-Analyse für den Endpunkt Alaninaminotransferase (ALT) aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Placebo ($I^2=29,3\%$, $p=0,237$) – 12 Wochen ..	330
Abbildung 4-58: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Alaninaminotransferase (ALT) aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Naltrexon - 12 Wochen.....	330
Abbildung 4-59: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Nalmefen und Naltrexon.....	332
Abbildung 4-60: Meta-Analyse für den Endpunkt Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT) aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Placebo ($I^2=0,0\%$, $p=0,913$) – 24 Wochen.....	339
Abbildung 4-61: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT) aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Naltrexon - 24 Wochen.....	340
Abbildung 4-62: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Nalmefen und Naltrexon.....	343
Abbildung 4-63: Funnel-Plot für den Endpunkt Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Placebo – Relatives Risiko ($I^2=73,1\%$; $p=0,011$)	351
Abbildung 4-64: Meta-Analyse für den Endpunkt Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus – Relatives Risiko ($I^2=73,1\%$; $p=0,011$)	352
Abbildung 4-65: Meta-Analyse für den Endpunkt Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus den eingeschlossenen RCT von Naltrexon versus Placebo – Relatives Risiko ($I^2=0,0\%$; $p=0,426$)	352
Abbildung 4-66: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Naltrexon - Relatives Risiko	353
Abbildung 4-67: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Nalmefen und Naltrexon.....	355

Abbildung 4-68: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Naltrexon - Relatives Risiko	362
Abbildung 4-69: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Nalmefen und Naltrexon.....	365
Abbildung 4-70: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Naltrexon - Relatives Risiko	372
Abbildung 4-71: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Nalmefen und Naltrexon.....	375
Abbildung 4-72: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Übelkeit aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Naltrexon.....	380
Abbildung 4-73: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Nalmefen und Naltrexon.....	383
Abbildung 4-74: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Schwindel aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Naltrexon.....	388
Abbildung 4-75: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Nalmefen und Naltrexon.....	390
Abbildung 4-76: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Schlaflosigkeit aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Naltrexon.....	395
Abbildung 4-77: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Nalmefen und Naltrexon.....	397
Abbildung 4-78: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Kopfschmerzen aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Naltrexon.....	402
Abbildung 4-79: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Nalmefen und Naltrexon.....	404
Abbildung 4-80: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Müdigkeit aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Naltrexon.....	409
Abbildung 4-81: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Nalmefen und Naltrexon.....	411
Abbildung 4-82: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Schläfrigkeit aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Naltrexon.....	416
Abbildung 4-83: Meta-Analyse Ausmaß der Trinkhäufigkeit stratifiziert nach Geschlecht nach 24 Wochen	420
Abbildung 4-84: Meta-Analyse Ausmaß der Trinkhäufigkeit stratifiziert nach Alter nach 24 Wochen.....	421
Abbildung 4-85: Meta-Analyse Ausmaß der Trinkhäufigkeit stratifiziert nach Region nach 24 Wochen	422
Abbildung 4-86: Meta-Analyse Ausmaß der Trinkmenge stratifiziert nach Geschlecht nach 24 Wochen	424

Abbildung 4-87: Meta-Analyse Ausmaß der Trinkmenge stratifiziert nach Alter nach 24 Wochen.....	426
Abbildung 4-88: Meta-Analyse Ausmaß der Trinkmenge stratifiziert nach Region nach 24 Wochen.....	427
Abbildung 4-89: Meta-Analyse Ausmaß des Alkoholkonsums (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) stratifiziert nach Geschlecht nach 24 Wochen	429
Abbildung 4-90: Meta-Analyse Ausmaß des Alkoholkonsums (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) stratifiziert nach Alter nach 24 Wochen.....	430
Abbildung 4-91: Meta-Analyse Ausmaß des Alkoholkonsums (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) stratifiziert nach Region nach 24 Wochen	431
Abbildung 4-92: Flow-Chart zum Patientenfluss für die Studie Balldin 2003 (NTX04)	603
Abbildung 4-93: Flow-Chart zum Patientenfluss für die Studie Heinälä 2001 (NTX17)	607
Abbildung 4-94: Flow-Chart zum Patientenfluss für die Studie Morris 2001 (NTX29)	612
Abbildung 4-95: Flow-Chart zum Patientenfluss für die Studie O'Malley 2003 (NTX33) ..	617
Abbildung 4-96: Flow-Chart zum Patientenfluss für die Studie Anton 2005 (NTX40)	623
Abbildung 4-97: Flow-Chart zum Patientenfluss für die Studie O'Malley 2008 (NTX51) ..	629
Abbildung 4-98: Flow-Chart zum Patientenfluss für die Studie Volpicelli 1997 (NTX59) ..	634

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AA	Alcoholics Anonymous groups
ACpDD	Alcohol Consumption per Drinking Day
ACS	Analog Craving Scale
ADS	Alcohol Dependence Scale
ALT	Alaninaminotransferase
ANCOVA	Analysis of Covariance
ANOVA	Analysis of Variance
ASI	Addiction Severity Index
AST	Aspartataminotransferase
AUDIT	Alcohol Use Disorder Inventory Test
AUQ	Alcohol Urge Questionnaire
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	Body Mass Index
BMRCQ	Brief Measure of Readiness to Change Questionnaire
BOCF	Baseline Observation Carried Forward
BRENDA	B iopsychosocial evaluation, R eport to the patient assessment, E mpathic understanding of the patient's situation, N eeds collaboratively identified by the patient and treatment provider, D irect advice to the patient on how to meet those needs, A ssess reaction of the patient to advice and adjust as necessary for best care
CBT	Cognitive Behavioural Therapy
CCT	Cognitive-behavioural Coping skills Training
CDT	Kohlenhydrat defizientes Transferrin

CES-D	Center for Epidemiologic Studies Depression Scale
CET	Cue Exposure combined with urge-specific coping skills Training
CGI	Clinical Global Impression
CGI-I	Clinical Global Impression – Global Improvement
CGI-S	Clinical Global Impression – Severity of Illness
CIWA-Ar	Revised Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRA	Clinical Research Associate
CS	Coping Skills
CST	Communication Skills Training
D	Drinks
DA	Days abstinent
DD	Drinking Days
DDpW	Drinking Days per Week
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DpD	Drinks per Day
DpDD	Drinks per Drinking Day
DpW	Drinks per Week
DrInC	Drinker Inventory of Consequences
DrInC-2R	Drinker Inventory of Consequences – Recent Consequences
DRL	Drinking Risk Level
DSM-III-R	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3 th Edition
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4 th Edition

DSM-IV-TR™	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4 th Edition, Text Revision
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D utility index	EuroQol Questionnaire; quality of life
ERC	Education and Relaxation Control
FAS	Full Analysis Set
GGT	Gammaglutamyltransferase
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HazDD	Hazardous Drinking Days
HD	Heavy Drinking
HDD	Heavy Drinking Days
I ²	Maß für Heterogenität
ICD-10	International Classification of Diseases, Version 10
ICH	International Conference on Harmonisation
IMP	Investigational Medicinal Product
ITT	Intention to treat
IU	International Unit
k.A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
MARMM	Motivating for Alcohol Reduction and Medication Management
MATCH	Matching Alcohol Treatments To Client Heterogeneity

MCV	Mean Corpuscular Volume
MedDRA	Medical Directory for Regulatory Activities
MET	Motivational Enhancement Therapy
mg	Milligramm
MINI	Mini-International Neuropsychiatric Interview
MMRM	Mixed Model Repeated Measures
MTC	Mixed Treatment Comparison
MTP	Main Treatment Period
n	Anzahl der Patienten
na	nicht angegeben
NCTXXX	<i>Eindeutige Studiennummer vergeben auf www.clinicaltrials.gov</i>
NDD	Non-Drinking Days
NL	Nicht lieferbar
NMF	Nalmefen
NTX	Naltrexon
OC	Observed Cases
OCDS	Obsessive Compulsive Drinking Scale
PACS	Penn Alcohol Craving Scale
PBO	Placebo
PCM	Primary Care Management
POMS	Profile of Mood States
RCT	Randomised Clinical Trial
RLDRL	Response defined as a downward shift to <i>low risk</i> or below

RSDRL	Response defined for patients at <i>very high risk</i> at baseline: as a downward shift to <i>medium risk</i> or below, and for patients at <i>high or medium risk</i> at baseline: as downward shift to <i>low risk</i> or below
RUMQ	Resource Use Measurement Questionnaire
SA	Study Amendment
SADD	Short Alcohol Dependence Data
SAS Release 8,01 TS Level 01M0	Software
SCL-90	Symptom Checklist 90
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SF12	Short Form-12 health survey
SF-36	Short Form-36 health survey
SGB	Sozialgesetzbuch
ST	Supportive Therapy
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TAC	Total Alcohol Consumption
TEAE	Treatment Emergent Adverse Event
TLFB	Timeline Followback
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschte Ereignisse
VAS	Visual Analogue Scale

VHDD	Very Heavy Drinking Day
WHO	World Health Organization
WMA	World Medical Association

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist es, den medizinischen Nutzen von Nalmefen im Vergleich zu Placebo und den medizinischen Zusatznutzen von Nalmefen im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie Naltrexon in der Reduktion des Alkoholkonsums bei erwachsenen Patienten mit Alkoholabhängigkeit darzustellen.

Datenquellen

Die Suche nach relevanten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Nalmefen sowie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Naltrexon erfolgte systematisch in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern. Es konnten vier relevante Studien zu Nalmefen und sieben relevante Studien für Naltrexon identifiziert werden.

Zusätzlich wurden die Studienberichte für die in die Analyse einbezogenen Zulassungsstudien von Nalmefen als Datenquelle für das Dossier verwendet.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Kürzel	Komponente	Einschlusskriterium
E1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit einer Alkoholabhängigkeit (Indikationskriterium muss bei ≥ 80 % der Patienten erfüllt sein)
E2	Intervention	Nalmefen 18mg gemäß Fachinformation*
E3	Vergleichstherapie	Naltrexon 50mg gemäß Fachinformation*
E4	Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: -Trinkhäufigkeit -Trinkmenge -Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge)**

		<ul style="list-style-type: none"> -Gammaglutamyltransferase (GGT) -Alaninaminotransferase (ALT) -Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT) -Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse -Gesamtrate unerwünschter Ereignisse - Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse -Übelkeit -Schwindel -Schlaflosigkeit -Kopfschmerzen -Müdigkeit -Schläfrigkeit
E5	Studientyp	RCT, doppelblind
E6	Studiendauer	10 - 28 Wochen
E7	Publikationstyp	Studienbericht, Vollpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus Studienregister
E8	Sprache	Keine Einschränkung
<p>*gesucht werden klinische Studien der Wirkstoffe Nalmefen vs. Placebo und Naltrexon vs. Placebo</p> <p>**der Endpunkt „Alkoholkonsum“ ist ein aggregierter Endpunkt aus den Endpunkten „Trinkhäufigkeit“ und „Trinkmenge“</p>		

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Ergebnisse wurden sofern möglich metaanalytisch zusammengefasst und bei kontinuierlichen Variablen mittels Hedges' g als standardisiertes Effektmaß jeweils nach 24 Wochen und nach 12 Wochen ausgewertet und dargestellt. Bei dichotomen Variablen erfolgt

die Auswertung und Darstellung nach 24 Wochen mittels Relativem Risiko als standardisiertes Effektmaß. Die Meta-Analysen wurden auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten durchgeführt. Zur Einschätzung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde ein statistischer Test auf Vorliegen von Heterogenität (p-Wert) und das Ausmaß der Heterogenität mittels I^2 bestimmt. Bei bedeutsamer Heterogenität wurden die Ergebnisse zur Sensitivitätsanalyse mittels Funnel Plot dargestellt. Aus den Nalmefen Studien wurden nur Daten der zugelassenen Zielpopulation (Alkoholkonsum mit mindestens hohem Risikoniveau) berücksichtigt.

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse wurden Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der Wahl des Effekt-Modells gerechnet. Es wurden die Ergebnisse aus dem Modell mit zufälligen Effekten, dem Modell mit festen Effekten gegenüber gestellt.

Sofern Daten vorhanden waren wurden Subgruppenanalysen hinsichtlich Alter, Geschlecht, Schweregrad der Erkrankung und Länder- und Zentrumseffekte errechnet und dargestellt.

Da keine direkten Vergleichsstudien zwischen Nalmefen und Naltrexon vorlagen, wurde der Zusatznutzen anhand eines indirekten adjustierten Vergleichs mit Placebo als Brückenkomparator bewertet. Um die best-verfügbare Evidenz an Naltrexon Studien einzuschließen, wurden Studien mit hinreichend vergleichbaren Endpunkten in die Analyse eingeschlossen. Es wurde ein Endpunkt-Cluster *Trinkhäufigkeit* und ein Endpunktcluster *Trinkmenge* gebildet zu denen jeweils ein aggregierter Gesamteffektschätzer dargestellt wurde. Um eine Gesamtaussage bzgl. der co-primären Endpunkte treffen zu können, wurden die Endpunktcluster *Trinkhäufigkeit* und *Trinkmenge* zu einem Gesamt-Cluster *Alkoholkonsum* zusammengefasst und ein Gesamteffektschätzer gebildet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Nalmefen wurde ausschließlich auf Basis von randomisierten, placebokontrollierten und doppelblinden Studien der Evidenzstufe Ib bewertet. Der medizinische Nutzen von Nalmefen wurde anhand von vier direkten Vergleichsstudien mit Nalmefen und Placebo dargestellt. Da keine direkten Vergleichsstudien zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Nalmefen und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Naltrexon vorlagen, wurde der Zusatznutzen von Nalmefen anhand einer adjustierten indirekten Metaanalyse mit Placebo als Brückenkomparator dargestellt. Es wurden Daten zu vergleichbaren Endpunkten jeweils aus den Nalmefen- und Naltrexon-Studien ausgewertet. Vergleichbare Endpunkte wurden zu Gruppenendpunkten zusammengefasst. Zusätzlich wurden, sofern vorhanden, die Ergebnisse zu Einzelendpunkten dargestellt. Es konnten folgende vergleichbare Endpunkte in die Analyse eingeschlossen werden:

- Trinkhäufigkeit
- Trinkmenge
- Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge)
- Gammaglutamyltransferase (GGT)
- Alaninaminotransferase (ALT)
- Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT)
- Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse
- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
- Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse
- Übelkeit
- Schwindel
- Schlaflosigkeit
- Kopfschmerzen
- Müdigkeit
- Schläfrigkeit

Medizinischer Nutzen von Nalmefen

Der medizinische Nutzen von Nalmefen wurde bereits von der EMA im Rahmen der arzneimittelrechtlichen Zulassung bestätigt. Für die Bewertung aller Endpunkte konnten die drei Zulassungsstudien und eine zusätzliche Studie berücksichtigt werden.

Trinkhäufigkeit

Bei homogener Datenlage zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Placebo sowohl nach 24 Wochen Behandlungsdauer (Hedges' g [95%-KI]: -0,336 [-0,495; -0,176]; $p < 0,001$) als auch nach 12 Wochen Behandlungsdauer (Hedges' g [95%-KI]: -0,275 [-0,418; -0,131]; $p < 0,001$).

Hinsichtlich der in Subgruppenanalysen untersuchten Faktoren Geschlecht, Alter, Schweregrad der Erkrankung und Studienländer ergaben sich keine Hinweise auf Effektmodifikationen auf den Endpunkt Trinkhäufigkeit.

Trinkmenge

Bei homogener Datenlage zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Placebo sowohl nach 24 Wochen Behandlungsdauer (Hedges' g [95%-KI]: -0,372 [-0,531; -0,212]; $p < 0,001$) als auch nach 12 Wochen Behandlungsdauer (Hedges' g [95%-KI]: -0,371 [-0,515; -0,227]; $p < 0,001$).

Hinsichtlich der in Subgruppenanalysen untersuchten Faktoren Geschlecht, Alter, Schweregrad der Erkrankung und Studienländer ergaben sich keine Hinweise auf Effektmodifikationen auf den Endpunkt Trinkmenge.

Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge)

Bei homogener Datenlage zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Placebo sowohl nach 24 Wochen Behandlungsdauer (Hedges' g [95%-KI]: -0,354 [-0,492; -0,216]; $p < 0,001$) als auch nach 12 Wochen Behandlungsdauer (Hedges' g [95%-KI]: -0,323 [-0,447; -0,198]; $p < 0,001$).

Gammaglutamyltransferase (GGT)

Bei moderater Heterogenität der Datenlage zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Placebo nach 24 Wochen Behandlungsdauer (Hedges' g [95%-KI]: -0,339 [-0,538; -0,141]; $p = 0,001$). Nach 12 Wochen Behandlungsdauer zeigt sich bei moderater Heterogenität der Datenlage ein numerischer Vorteil von Nalmefen gegenüber Placebo (Hedges' g [95%-KI]: -0,167 [-0,344; 0,011]; $p = 0,066$).

Alaninaminotransferase (ALT)

Bei homogener Datenlage zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Placebo nach 24 Wochen Behandlungsdauer (Hedges' g [95%-KI]: -0,303 [-0,463; -0,143]; $p < 0,001$). Nach 12 Wochen Behandlungsdauer zeigt sich bei homogener Datenlage ein numerischer Vorteil von Nalmefen gegenüber Placebo (Hedges' g [95%-KI]: -0,090 [-0,259; 0,079]; $p = 0,298$).

Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT)

Bei homogener Datenlage zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Nalmefen gegenüber Placebo sowohl nach 24 Wochen Behandlungsdauer (Hedges' g [95%-KI]: -0,151 [-0,312; 0,010]; $p = 0,066$) als auch nach 12 Wochen Behandlungsdauer (Hedges' g [95%-KI]: -0,117 [-0,257; 0,024]; $p = 0,103$).

Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

Bei substanzieller Heterogenität der Datenlage zeigt sich ein numerischer Vorteil von Placebo gegenüber Nalmefen nach 24 Wochen Behandlungsdauer (Relatives Risiko [95%-KI]: 2,766 [0,963; 7,496]; $p = 0,059$).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Nalmefen sowohl die Trinkhäufigkeit als auch die Trinkmenge statistisch signifikant und klinisch relevant reduziert. Auch bei gemeinsamer Betrachtung dieser beiden Endpunkte (Alkoholkonsum) zeigt sich eine statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion des Alkoholkonsums. Die signifikante Absenkung der

Biomarker GGT und ALT nach 24 Wochen bestätigen die daraus resultierende schwächer werdende Leberschädigung. Die Auswertung der CDT-Werte ergibt einen numerischen Vorteil zur Differenzierung zugunsten von Nalmefen. Die Ergebnisse zu Studienabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen sind heterogen.

Medizinischer Zusatznutzen von Nalmefen

In die Zusatznutzenbewertung wurden ausschließlich randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde und parallel durchgeführte klinischen Studien der Evidenzstufe 1b eingeschlossen. Hinsichtlich der Bewertung des Effektes von Nalmefen wurden die drei Zulassungsstudien 12014A, 12023A, 12013A sowie die Studie CPH-101-0801 eingeschlossen. Hinsichtlich der Bewertung des Effektes von Naltrexon konnten sieben Studien eingeschlossen werden.

Die Ergebnisse der relevanten Studien zu Nalmefen vs. Placebo und Naltrexon vs. Placebo wurden sofern möglich metaanalytisch zusammengefasst und bei kontinuierlichen Variablen mittels Hedges' g als standardisiertes Effektmaß jeweils nach 24 Wochen und nach 12 Wochen ausgewertet und dargestellt. Bei dichotomen Variablen wurde als standardisiertes Effektmaß das Relative Risiko nach 24 Wochen ausgewertet und dargestellt. Die Effektstärken von Nalmefen und Naltrexon wurden durch einen adjustierten indirekten Vergleich im random-effect Modell miteinander verglichen und der p-Wert mittels Q-Test ausgewertet. Für die primären Endpunkte Trinkhäufigkeit und Trinkmenge wurden Interaktionstests zu den Effektmodifikatoren Geschlecht, Alter und Region durchgeführt.

Trinkhäufigkeit

Ergebnisse nach 24 Wochen

Der Gesamtschätzer der relevanten Studien des Vergleiches Nalmefen gegenüber Placebo ergab eine statistisch signifikante Überlegenheit für Nalmefen (Hedges' g [95%-KI]: -0,336 [-0,495; -0,176]; $p < 0,001$), wohin gegen der Gesamtschätzer der relevanten Studien des Vergleiches Naltrexon gegenüber Placebo keine statistische Signifikanz erreichte (Hedges' g [95%-KI]: -0,155 [-0,469; 0,160]; $p = 0,336$). Die Ergebnisse der paarweisen Analysen waren jeweils homogen (Nalmefen vs. Placebo $I^2 = 0,0\%$, $p = 0,916$; Naltrexon vs. Placebo $I^2 = 0,0\%$, $p = 0,562$). Der Gesamtschätzer des indirekten Vergleichs Nalmefen versus Naltrexon ergab einen numerischen Vorteil von Nalmefen gegenüber Naltrexon (Hedges' g [95%-KI]: -0,181 [-0,534; 0,172]; $p = 0,314$) für den Endpunkt Trinkhäufigkeit.

Nalmefen zeigt nach 24 Wochen Behandlung eine numerisch stärkere Reduktion der Trinkhäufigkeit als Naltrexon.

Ergebnisse nach 12 Wochen

Der Gesamtschätzer der relevanten Studien des Vergleiches Nalmefen gegenüber Placebo ergab eine statistisch signifikante Überlegenheit für Nalmefen (Hedges' g [95%-KI]: -0,275 [-0,418; -0,131]; $p < 0,001$), wohin gegen der Effektschätzer der relevanten Studie NTX59 des Vergleiches von Naltrexon gegenüber Placebo keine statistische Signifikanz erreichte (Hedges' g [95%-KI]: -0,247 [-0,643; 0,149]; $p = 0,222$). Die Ergebnisse der paarweisen Analysen waren jeweils homogen (Nalmefen vs. Placebo $I^2 = 0,0\%$, $p = 0,952$; Naltrexon vs. Placebo $I^2 = 0,0\%$, $p = 1,000$). Der Gesamtschätzer des indirekten Vergleichs Nalmefen versus Naltrexon ergab einen numerischen Vorteil von Nalmefen gegenüber Naltrexon (Hedges' g [95%-KI]: -0,028 [-0,449; 0,394]; $p = 0,898$) für den Endpunkt Trinkhäufigkeit.

Nalmefen zeigt nach 12 Wochen Behandlung eine numerisch stärkere Reduktion der Trinkhäufigkeit als Naltrexon.

Trinkmenge

Ergebnisse nach 24 Wochen

Der Gesamtschätzer der relevanten Studien des Vergleiches Nalmefen gegenüber Placebo ergab eine statistisch signifikante Überlegenheit für Nalmefen (Hedges' g [95%-KI]: -0,372 [-0,531; -0,212]; $p < 0,001$), wohin gegen der Gesamtschätzer der relevanten Studien des Vergleiches Naltrexon gegenüber Placebo keine statistische Signifikanz erreichte (Hedges' g [95%-KI]: 0,129 [-0,210; 0,467]; $p = 0,457$). Die Ergebnisse der paarweisen Analysen waren jeweils homogen (Nalmefen vs. Placebo $I^2 = 0,0\%$; $p = 0,694$; Naltrexon vs. Placebo $I^2 = 0,0\%$; $p = 0,752$). Der Vergleich der Gesamtschätzer Nalmefen versus Naltrexon ergab eine statistisch signifikante Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Naltrexon (Hedges' g [95%-KI]: -0,500 [-0,875; -0,126]; $p = 0,009$) für den Endpunkt Trinkmenge.

Nalmefen zeigt nach 24 Wochen Behandlung eine statistisch signifikant stärkere Reduktion der Trinkmenge als Naltrexon.

Trinkmenge (TAC) - Sensitivitätsanalyse

Der Gesamtschätzer der relevanten Studien des Vergleiches Nalmefen gegenüber Placebo ergab eine statistisch signifikante Überlegenheit für Nalmefen (Hedges' g [95%-KI]: -0,372 [-0,531; -0,212]; $p < 0,001$), wohin gegen der Effektschätzer der für die Sensitivitätsanalyse relevanten Studie NTX17 des Vergleiches Naltrexon gegenüber Placebo keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigte (Hedges' g [95%-KI]: 0,379 [-0,153; 0,911]; $p = 0,162$). Die Ergebnisse der paarweisen Analysen waren jeweils homogen (Nalmefen vs. Placebo $I^2 = 0,0\%$; $p = 0,694$; Naltrexon vs. Placebo $I^2 = 0,0\%$; $p = 1,000$). Der Vergleich der Gesamtschätzer Nalmefen versus Naltrexon ergab eine statistisch signifikante Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Naltrexon (Hedges' g [95%-KI]: -0,751 [-1,306; -0,196]; $p = 0,008$) für den Endpunkt Trinkmenge gemessen mittels TAC/Tag.

Die Auflösung des Clusterendpunktes *Trinkmenge* und die isolierte Analyse des Endpunktes *Trinkmenge* (TAC) bestätigt die statistisch signifikant stärkere Reduktion der Trinkmenge durch Nalmefen im Vergleich zu Naltrexon nach 24 Wochen Behandlung.

Ergebnisse nach 12 Wochen

Der Gesamtschätzer der relevanten Studien des Vergleiches Nalmefen gegenüber Placebo ergab eine statistisch signifikante Überlegenheit für Nalmefen (Hedges' g [95%-KI]: -0,371 [-0,515; -0,227]; $p < 0,001$), wohin gegen der Effektschätzer der relevanten Studie NTX40 des Vergleiches Naltrexon gegenüber Placebo keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigte (Hedges' g [95%-KI]: -0,264 [-0,700; 0,172]; $p = 0,235$). Die Ergebnisse der paarweisen Analysen waren jeweils homogen (Nalmefen vs. Placebo $I^2 = 0,0\%$, $p = 0,897$; Naltrexon vs. Placebo $I^2 = 0,0\%$; $p = 1,000$). Der Vergleich der Gesamtschätzer Nalmefen versus Naltrexon ergab einen numerischen Vorteil von Nalmefen gegenüber Naltrexon (Hedges' g [95%-KI]: -0,107 [-0,566; 0,352]; $p = 0,649$) für den Endpunkt *Trinkmenge*.

Nalmefen zeigt nach 12 Wochen Behandlung eine numerisch stärkere Reduktion der *Trinkmenge* als Naltrexon.

Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge)

Ergebnisse nach 24 Wochen

Der Gesamtschätzer der relevanten Studien des Vergleiches Nalmefen gegenüber Placebo ergab eine statistisch signifikante Überlegenheit für Nalmefen (Hedges' g [95%-KI]: -0,354 [-0,492; -0,216]; $p < 0,001$), wohin gegen der Gesamtschätzer der relevanten Studien des Vergleiches Naltrexon gegenüber Placebo keine statistische Signifikanz erreichte (Hedges' g [95%-KI]: -0,037 [-0,322; 0,248]; $p = 0,798$). Die Ergebnisse der paarweisen Analysen waren jeweils homogen (Nalmefen vs. Placebo $I^2 = 0,0\%$; $p = 0,753$; Naltrexon vs. Placebo $I^2 = 0,0\%$; $p = 0,717$). Der Vergleich der Gesamtschätzer Nalmefen versus Naltrexon ergab eine statistisch signifikante Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Naltrexon (Hedges' g [95%-KI]: -0,316 [-0,633; 0,000]; $p = 0,050$) für den Endpunkt *Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge)*.

Nalmefen zeigt nach 24 Wochen Behandlung eine statistisch signifikant stärkere Reduktion des *Alkoholkonsums (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge)* als Naltrexon.

Ergebnisse nach 12 Wochen

Der Gesamtschätzer der relevanten Studien des Vergleiches Nalmefen gegenüber Placebo ergab eine statistisch signifikante Überlegenheit für Nalmefen (Hedges' g [95%-KI]: -0,323 [-0,447; -0,198]; $p < 0,001$), wohin gegen der Gesamtschätzer der relevanten Studien des Vergleiches Naltrexon gegenüber Placebo keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigte

(Hedges' g [95%-KI]: -0,255 [-0,548; 0,038]; p=0,089). Die Ergebnisse der paarweisen Analysen waren jeweils homogen (Nalmefen vs. Placebo $I^2=0,0\%$, p=0,905; Naltrexon vs. Placebo $I^2=0,0\%$; p=0,954). Der Vergleich der Gesamtschätzer Nalmefen versus Naltrexon ergab einen numerischen Vorteil von Nalmefen gegenüber Naltrexon (Hedges' g [95%-KI]: -0,068 [-0,387; 0,251]; p=0,676) für den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge).

Die Analyse der gemeinsamen Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge (Alkoholkonsum) bestätigt die numerisch stärkere Reduktion des Alkoholkonsums (sowohl in Form von Trinkmenge als auch Trinkhäufigkeit) nach 12 Wochen Behandlung im Vergleich zu Naltrexon.

Gammaglutamyltransferase (GGT)

Ergebnisse nach 24 Wochen

Der Gesamtschätzer der relevanten Studien des Vergleiches Nalmefen gegenüber Placebo ergab eine statistisch signifikante Überlegenheit für Nalmefen (Hedges' g [95%-KI]: -0,339 [-0,538; -0,141]; p<0,001), bei moderater Heterogenität ($I^2=32,9\%$, p=0,215). Der Gesamtschätzer der relevanten Studien des Vergleiches Naltrexon gegenüber Placebo (exklusive NTX51) zeigte eine statistisch signifikante Überlegenheit von Naltrexon (Hedges' g [95%-KI]: -0,425 [-0,799; -0,051]; p=0,026) bei Vorliegen einer homogenen Datenlage ($I^2=0,0\%$, p=0,360). Der Vergleich der Gesamtschätzer Nalmefen versus Naltrexon zeigte bei moderater Heterogenität der Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Nalmefen und Naltrexon (Hedges' g [95%-KI]: 0,086 [-0,338; 0,509]; p=0,692). Nalmefen zeigt nach 24 Wochen Behandlung keinen statistisch signifikanten Unterschied bei der Veränderung der GGT-Werte gegenüber Naltrexon.

Ergebnisse nach 12 Wochen

Die Gesamtschätzer der relevanten Studien des Vergleiches Nalmefen versus Placebo bzw. des Vergleiches Naltrexon versus Placebo erreichte keine statistische Signifikanz. (Nalmefen: Hedges' g [95%-KI]: -0,167 [-0,344; 0,011]; p=0,066; Naltrexon: Hedges' g [95%-KI]: 0,07 [-0,294; 0,307]; p=0,965). Die Ergebnisse Naltrexon vs. Placebo sind homogen ($I^2=0,0\%$, p=0,395), wohingegen die Ergebnisse Nalmefen vs. Placebo eine moderate Heterogenität aufweisen ($I^2=35,5\%$, p=0,199). Diese Heterogenität wird vor allem durch den Anstieg der GGT-Werte in Studie 12013A im Gegensatz zu den anderen Studien verursacht. Der Vergleich der Gesamtschätzer Nalmefen versus Naltrexon zeigte bei teilweise moderater Heterogenität der Datenlage einen numerischen Vorteil von Nalmefen gegenüber Naltrexon (Hedges' g [95%-KI]: -0,173 [-0,522; 0,176]; p=0,331) für den Endpunkt Gammaglutamyltransferase.

Nalmefen zeigt nach 12 Wochen Behandlung einen numerischen aber keinen statistisch signifikanten Vorteil bei der Veränderung der GGT-Werte gegenüber Naltrexon.

Alaninaminotransferase (ALT)

Ergebnisse nach 24 Wochen

Der Gesamtschätzer der relevanten Studien des Vergleiches Nalmefen gegenüber Placebo zeigte eine statistisch signifikante Überlegenheit für Nalmefen (Hedges' g [95%-KI]: -0,303 [-0,463; -0,143]; $p < 0,001$). Der Effektschätzer der relevanten Studie des Vergleiches Naltrexon gegenüber Placebo zeigte eine statistisch signifikante Überlegenheit für Naltrexon (Hedges' g [95%-KI]: -0,657 [-1,158; -0,156]; $p = 0,010$). Die Ergebnisse der paarweisen Analysen waren jeweils homogen (Nalmefen vs. Placebo $I^2 = 0,0\%$, $p = 0,591$; Naltrexon vs. Placebo $I^2 = 0,0\%$, $p = 1,000$). Der Vergleich der Gesamtschätzer Nalmefen versus Naltrexon zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Naltrexon und Nalmefen (Hedges' g [95%-KI]: 0,354 [-0,172; 0,880]; $p = 0,187$) für den Endpunkt Alaninaminotransferase.

Nalmefen zeigt nach 24 Wochen Behandlung keinen statistisch signifikanten Unterschied bei der Veränderung der ALT-Werte gegenüber Naltrexon.

Ergebnisse nach 12 Wochen

Sowohl der Gesamtschätzer der relevanten Studien des Vergleiches Nalmefen gegenüber Placebo als auch der Effektschätzer der relevanten Studie des Vergleiches Naltrexon gegenüber Placebo erreichten keine statistische Signifikanz. (Nalmefen: Hedges' g [95%-KI]: -0,090 [-0,259; 0,079]; $p = 0,298$) (Naltrexon: Hedges' g [95%-KI]: -0,118 [-0,580; 0,344]; $p = 0,616$). Die Ergebnisse der paarweisen Vergleiche sind sowohl für Nalmefen vs. Placebo ($I^2 = 29,3\%$, $p = 0,237$) als auch für Naltrexon vs. Placebo ($I^2 = 0,0\%$, $p = 1,000$) homogen. Der Vergleich der Gesamtschätzer Nalmefen versus Naltrexon ergab bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Nalmefen und Naltrexon (Hedges' g [95%-KI]: 0,028 [-0,464; 0,5205]; $p = 0,911$) für den Endpunkt Alaninaminotransferase.

Nalmefen zeigt nach 12 Wochen Behandlung keinen statistisch signifikanten Unterschied bei der Veränderung der ALT-Werte gegenüber Naltrexon.

Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT)

Ergebnisse nach 24 Wochen

Sowohl der Gesamtschätzer der relevanten Studien des Vergleiches Nalmefen gegenüber Placebo als auch der Effektschätzer der relevanten Studie des Vergleiches Naltrexon gegenüber Placebo erreichten keine statistische Signifikanz. (Nalmefen: Hedges' g [95%-KI]: -0,151 [-0,312; 0,010]; $p = 0,066$) (Naltrexon: Hedges' g [95%-KI]: -0,356 [-0,848; 0,136]; $p = 0,156$). Die Ergebnisse der paarweisen Vergleiche sind homogen (Nalmefen $I^2 = 0,0\%$, $p = 0,818$; Naltrexon $I^2 = 0,0\%$, $p = 1,000$). Der Vergleich der Gesamtschätzer Nalmefen versus Naltrexon ergab einen numerischen Vorteil von Naltrexon gegenüber Nalmefen (Hedges' g

[95%-KI]: 0,205 [-0,313; 0,722]; $p=0,438$) für den Endpunkt Kohlenhydrat defizientes Transferrin.

Naltrexon zeigt nach 24 Wochen Behandlung eine numerisch stärkere Reduktion der CDT-Werte als Nalmefen.

Ergebnisse nach 12 Wochen

Für diesen Endpunkt lagen für den Behandlungszeitraum von 12 Wochen keine relevanten Daten vor.

Die Ergebnisse der Endpunkte Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Übelkeit, Schwindel, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Müdigkeit und Schläfrigkeit beziehen sich auf eine Behandlungsdauer von 24 Wochen. Relevante Daten nach 12 Wochen Behandlung lagen nicht vor.

Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

Der Gesamtschätzer Relatives Risiko der relevanten Studien des Vergleiches Nalmefen versus Placebo zeigte einen numerischen Vorteil von Placebo gegenüber Nalmefen (Relatives Risiko [95%-KI]: 2,766 [0,963; 7,946]; $p=0,059$) bei substanzieller Heterogenität der Ergebnisse ($I^2=73,1\%$, $p=0,011$). Die Heterogenität ist durch die geringen Abbruchraten der Studie 12023A zu erklären. Der Gesamtschätzer Relatives Risiko des Vergleiches Naltrexon versus Placebo zeigte einen numerischen Vorteil von Placebo gegenüber Naltrexon (Relatives Risiko [95%-KI]: 2,114 [0,281; 15,876]; $p=0,467$). Die Ergebnisse sind homogen ($I^2=0,0\%$, $p=0,426$). Der Vergleich der Gesamtschätzer Relatives Risiko Nalmefen versus Naltrexon zeigte bei teilweise substanzieller Heterogenität der Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Nalmefen und Naltrexon (Relatives Risiko [95%-KI]: 1,31 [0,13; 12,74]; $p=0,817$) für den Endpunkt Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse.

Aufgrund der teilweise substanziellen Heterogenität werden keine Aussagen aus dem Gesamtschätzer Relatives Risiko zu diesem Endpunkt abgeleitet.

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Der Gesamtschätzer Relatives Risiko Nalmefen versus Naltrexon zeigte bei unbedeutender Heterogenität ($I^2 = 0.0\%$ Nalmefen Studien; $I^2 = 23.5\%$ Naltrexon Studien) der Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Nalmefen und Naltrexon (Relatives Risiko [95%-KI]: 0,96 [0,66; 1,41]; $p = 0,850$) für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse.

Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse

Der Gesamtschätzer Relatives Risiko Nalmefen versus Naltrexon zeigte bei unbedeutender Heterogenität ($I^2 = 5.5\%$ Nalmefen Studien; $I^2 = 0.0\%$ Naltrexon Studien) der Datenlage

keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Nalmefen und Naltrexon (Relatives Risiko [95%-KI]: 1,04 [0,626; 4,10]; $p = 0,955$) für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.

Übelkeit

Der Gesamtschätzer Relatives Risiko Nalmefen versus Naltrexon zeigte bei unbedeutender Heterogenität ($I^2 = 26.0$ % Nalmefen Studien; $I^2 = 0.0$ % Naltrexon Studien) statistisch signifikant häufigeres Auftreten von Übelkeit unter Nalmefen als unter Naltrexon (Relatives Risiko [95%-KI]: 2,38 [1,05; 5,38]; $p = 0,038$).

Schwindel

Der Gesamtschätzer Relatives Risiko Nalmefen versus Naltrexon zeigte bei homogener Datenlage ($I^2 = 0.0$ % Nalmefen Studien; $I^2 = 0,0\%$ Naltrexon Studien) statistisch signifikant häufigeres Auftreten von Schwindel unter Nalmefen als unter Naltrexon (Relatives Risiko [95%-KI]: 2,86 [1,08; 7,57]; $p = 0,038$) für den Endpunkt Schwindel.

Schlaflosigkeit

Der Gesamtschätzer Relatives Risiko Nalmefen versus Naltrexon zeigte bei homogener Datenlage ($I^2 = 0.0$ % Nalmefen Studien; $I^2 = 0.0$ % Naltrexon Studien) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Nalmefen und Naltrexon (Relatives Risiko [95%-KI]: 4,79 [0,79; 29,09]; $p = 0,088$).

Kopfschmerzen

Der Gesamtschätzer Relatives Risiko Nalmefen versus Naltrexon zeigte bei homogener Datenlage ($I^2 = 0.0$ % Nalmefen Studien; $I^2 = 0,0\%$ Naltrexon Studien) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Nalmefen und Naltrexon (Relatives Risiko [95%-KI]: 2,15 [0,78; 5,87]; $p = 0,137$) für den Endpunkt Kopfschmerzen.

Müdigkeit

Der Gesamtschätzer Relatives Risiko Nalmefen versus Naltrexon zeigte bei teilweise unbedeutender Heterogenität ($I^2 = 0.0$ % Nalmefen Studien; $I^2 = 13,0\%$ Naltrexon Studien) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Nalmefen und Naltrexon (Relatives Risiko [95%-KI]: 0,64 [0,17; 2,42]; $p = 0,510$) für den Endpunkt Müdigkeit.

Schläfrigkeit

Der Gesamtschätzer Relatives Risiko Nalmefen versus Naltrexon zeigte bei homogener Datenlage ($I^2 = 0.0$ % Nalmefen Studien; $I^2 = 0.0\%$ Naltrexon Studien) keinen statistisch

signifikanten Unterschied zwischen Nalmefen und Naltrexon (Relatives Risiko [95%-KI]: 1,07 [0,38; 3,05]; $p = 0,896$) für den Endpunkt Schläfrigkeit.

Subgruppenanalysen

Hinsichtlich der primären Endpunkte *Trinkhäufigkeit*, *Trinkmenge* und *Alkoholkonsum* (*gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge*) wurden Interaktionstests zu den Effektmodifikatoren Geschlecht, Alter und Region errechnet und dargestellt.

Es zeigte sich im Gruppenvergleich hinsichtlich des Endpunktes Trinkmenge jeweils einen Hinweis bzw. Beleg für einen Einfluss der Effektmodifikatoren Geschlecht, Alter und Region. Der Vergleich der Effektschätzer und 95%-KI Nalmefen vs. Naltrexon zeigte jeweils eine Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Naltrexon in der Reduktion der Trinkmenge in beiden Subgruppen hinsichtlich Alter und Geschlecht. Hinsichtlich der Region konnte von Seiten Nalmefen nur eine Subgruppe bedient werden (Europa). Auch hier zeigte Nalmefen eine Überlegenheit vs. Naltrexon in der Reduktion der Trinkmenge.

Auch hinsichtlich des Endpunktes Alkoholkonsum (*gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge*) zeigte sich jeweils ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Alter und die Region. Der Vergleich der Effektschätzer und 95%-KI Nalmefen vs. Naltrexon zeigte eine Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Naltrexon in der Reduktion des Alkoholkonsums in beiden Subgruppen hinsichtlich Alter. Hinsichtlich der Region konnte von Seiten Nalmefen nur eine Subgruppe bedient werden (Europa). Diese zeigten ebenfalls eine Überlegenheit von Nalmefen vs. Naltrexon in der Reduktion des Alkoholkonsums.

In allen anderen Subgruppenanalysen (Trinkhäufigkeit – Geschlecht, Alter, Region; Alkoholkonsum – Geschlecht) wurde kein Hinweis auf eine Effektmodifikation gezeigt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die patientenrelevanten Endpunkte Trinkmenge (TAC) und Trinkhäufigkeit (HDD) sind gemäß EMA Leitlinie die co-primären Endpunkte zur Erhebung der Wirksamkeit hinsichtlich Reduktion des Alkoholkonsums. Die Biomarker ALT, GGT und CDT stellen supportive Biomarker dar, welche durch Alter, Geschlecht, Arzneimittel und andere Erkrankungen beeinflusst werden können (EMA 2010). Aus diesem Grund wird der Zusatznutzen von Nalmefen gegenüber Naltrexon hinsichtlich Wirksamkeit primär von den Ergebnissen der patientenrelevanten a priori geplanten Endpunkte Trinkhäufigkeit, Trinkmenge, Trinkmenge (TAC) und Alkoholkonsum (*gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge*) nach 24 Wochen Behandlung abgeleitet. Hinsichtlich Sicherheit wird der Zusatznutzen von den Ergebnissen der Endpunkte Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse abgeleitet. Aussagen zu dem Endpunkt

Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse können aufgrund erheblicher Heterogenität nicht abgeleitet werden. Die Ergebnisse zu den einzelnen unerwünschten Ereignissen (Übelkeit, Schwindel, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schläfrigkeit) werden nicht in die Zusatznutzenbewertung einbezogen, da sie meist leicht und vorübergehend sind (Dauer: 1 - 24,5 Tage).

Lange Zeit galt die Abstinenz als das alleinige Therapieziel der Alkoholabhängigkeit. Das Erreichen dieses Therapieziels wurde gemäß EMA Leitlinie durch das Erfassen der Abstinenzrate bewertet. In den letzten Jahren hat sich jedoch das Therapieziel der Reduktion des Alkoholkonsums immer mehr etabliert und wird von den Fachgesellschaften befürwortet und unterstützt. Gemäß EMA Leitlinie wird das Ziel der Reduktion mit den co-primären Endpunkten Reduktion der Schweren Trinktage (Trinkhäufigkeit) sowie Reduktion des Gesamtalkohols (Trinkmenge) gemessen. Auch in der Fachwelt wird diesen beiden Endpunkten eine primäre Bedeutung zugeordnet. Der hohe Alkoholkonsum alkoholabhängiger Patienten kann sowohl gesundheitliche, soziale als auch gesellschaftliche und strafrechtliche Folgen mit sich ziehen. Hinsichtlich gesundheitlicher Folgeschäden ist beispielsweise das Risiko zur Entwicklung von diversen Krebserkrankungen sowie Herz-Kreislaufkrankungen oder Diabetes mellitus bei starkem Alkoholkonsum erhöht. Es besteht dabei eine positive Korrelation zwischen Trinkhöhe und Risiko für Folgeerkrankungen. Die Endpunkte Reduktion der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge sind demnach patientenrelevante Endpunkte und es lassen sich aus den Ergebnissen klinisch relevante Aussagen zu dem Therapieerfolg ableiten.

Die Klinische Relevanz der Effekte wird nach Cohen bewertet. Eine Effektstärke von 0,2 ist nach Cohen als klinisch relevant einzustufen. Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten Trinkhäufigkeit und Trinkmenge zeigen eine Differenz der Effektstärken von Nalmefen und Naltrexon hinsichtlich Reduktion der Trinkhäufigkeit von 0,2 und hinsichtlich der Trinkmenge von 0,5 zum Vorteil von Nalmefen. In der Sensitivitätsanalyse der alleinigen Betrachtung des Endpunktes Trinkmenge (TAC) beträgt die Differenz der Effektstärken zwischen Nalmefen und Naltrexon 0,8 zum Vorteil von Nalmefen. In der Gesamtbetrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge (aggregierter Endpunkt Alkoholkonsum) beträgt die Differenz der Effektstärken zwischen Nalmefen und Naltrexon 0,3 zum Vorteil von Nalmefen. Die Ergebnisse zur Reduktion der patientenrelevanten Endpunkte Trinkmenge und Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) sind somit als klinisch relevante Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Naltrexon einzustufen.

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zur Ableitung der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens sind die Anzahl der relevanten Studien, die Homogenität der Effekte und die Ergebnissicherheit von Bedeutung.

Der Zusatznutzen von Nalmefen gegenüber Naltrexon wurde pro Endpunkt anhand von mindestens 5 Studien der Evidenzstufe Ib bewertet. Die Ergebnisse zur Trinkmenge und der dazugehörigen Sensitivitätsanalyse mit Trinkmenge (TAC) weisen bei einer homogenen Datenlage eine statistisch signifikante Überlegenheit von Nalmefen auf. Die Ergebnisse zur Trinkhäufigkeit sind bei einer ebenfalls homogenen Datenlage deutlich gleichgerichtet zum Vorteil von Nalmefen. Die gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge (Alkoholkonsum) weist bei homogener Datenlage eine statistisch signifikante Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Naltrexon auf. Alle Ergebnisse zur Wirksamkeit basieren auf eine homogene Datenlage, sind konsistent und zeigen in die gleiche, positive Richtung zum Vorteil von Nalmefen. Bei der Betrachtung der sicherheitsrelevanten Endpunkte Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ergibt sich bei einer nur leichten und unbedeutenden Heterogenität der Ergebnisse eine gleich gute Sicherheit von Nalmefen und Naltrexon. Die Qualität der eingeschlossenen Studien ist hoch und das Verzerrungspotential in den relevanten Endpunkten niedrig.

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

Ausmaß des Zusatznutzens

Der Alkoholkonsum der Zielpopulation von Nalmefen befindet sich auf einem hohen bis sehr hohen Risikoniveau. Das Risikoniveau spiegelt das Risiko zur Entwicklung von alkoholassoziertem Folgeschäden wieder. Die Symptome Trinkhäufigkeit und Trinkmenge sind demnach als schwerwiegende Symptome der Alkoholabhängigkeit einzustufen. Das Ausmaß der Reduktion dieser beiden Parameter gibt Auskunft über die Morbidität der Patienten.

Zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens wird die Methodik der Cochrane Collaboration herangezogen.

Trinkmenge

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

fache. Es ergibt sich also eine statistisch signifikante 4-fach stärkere Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Naltrexon.

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

Trinkmenge (TAC)

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

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

Trinkhäufigkeit

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

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

Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge)

Nalmefen zeigt in der Gesamtbetrachtung der Endpunkte Trinkhäufigkeit und Trinkmenge (aggregierter Endpunkt Alkoholkonsum) eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo und eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Naltrexon. Die Effektstärke ist aufgrund der sehr engen Konfidenzintervalle präzise. Der Effektschätzer von Naltrexon erreicht keine statistische Signifikanz gegenüber Placebo, die Konfidenzintervalle sind ausgeprägt. Der statistisch signifikante Effekt von Nalmefen übertrifft den Effekt von

Naltrexon um das 10-fache. Es ergibt sich also eine statistisch signifikante Überlegenheit mit einem 10-fach stärkeren Effekt von Nalmefen gegenüber Naltrexon.

Es resultiert ein beträchtlicher Zusatznutzen von Nalmefen gegenüber Naltrexon im Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge).

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

In dem Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse zeigte sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,850$). Es ergibt sich ein Beleg für keinen zusätzlichen Schaden von Nalmefen gegenüber Naltrexon in dem Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse.

Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse

In dem Endpunkt Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zeigte sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,955$). Es ergibt sich ein Beleg für keinen zusätzlichen Schaden von Nalmefen gegenüber Naltrexon in dem Endpunkt Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse.

Gesamtaussage zum Zusatznutzen

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

Sowohl Prävalenz- als auch Inzidenzraten in den Studien stimmen mit Prävalenz und Inzidenz in Deutschland überein. Die Studienmedikation wurde gemäß in Deutschland gültiger Zulassung verabreicht. Die Studiendauer stimmt mit der erstattbaren Verordnungsdauer gemäß Arzneimittelrichtlinie überein. In allen relevanten Studien wurde zusätzlich eine psychosoziale Intervention mitgeführt, wie es die Zulassung verlangt und in Deutschland in der Praxis üblich ist. Demnach sind die Ergebnisse der relevanten Studien auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Aus den dargestellten Ergebnissen ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen im Endpunkt Trinkmenge und im Endpunkt Trinkmenge (TAC), ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen im Endpunkt Trinkhäufigkeit und ein beträchtlicher Zusatznutzen im Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge). Hinsichtlich der Sicherheit ergibt sich ein Beleg auf keinen zusätzlichen Schaden von Nalmefen gegenüber Naltrexon.

Insgesamt ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen von Nalmefen gegenüber Naltrexon, da die schwerwiegenden Symptome statistisch signifikant und klinisch relevant in bisher nicht erreichtem Ausmaß deutlich verbessert werden. Dies bedeutet für die Patienten eine spürbare Linderung der Erkrankung und damit einen therapierelevanten Zusatznutzen unter Nalmefen, der nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse belegt ist.

Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzen Nalmefen vs. Naltrexon auf Endpunktebene

Endpunkte Morbidität	Effektmaß Hedges' g/ Relatives Risiko [95%-KI, p-Wert]	Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	Ausmaß des Zusatznutzens
Trinkhäufigkeit	-0,181 [-0,534; 0,172] P= 0,314	Beleg	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Trinkmenge	-0,500 [-0,875; -0,126] P= 0,009	Beleg	Beträchtlicher Zusatznutzen
Trinkmenge (TAC)	-0,751 [-1,306; -0,196] P= 0,008	Beleg	Beträchtlicher Zusatznutzen
Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge)	-0,316 [-0,633; 0,000] P= 0,050	Beleg	Beträchtlicher Zusatznutzen
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	0,96 [0,66; 1,41] p=0,850	Beleg	Kein zusätzlicher Schaden
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	1,04 [0,26; 4,10] p=0,955	Beleg	Kein zusätzlicher Schaden
Gesamtaussage		Beleg	Beträchtlicher Zusatznutzen

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d.h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist es, den medizinischen Nutzen von Nalmefen im Vergleich zu Placebo und den medizinischen Zusatznutzen von Nalmefen im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie Naltrexon in der Reduktion des Alkoholkonsums bei erwachsenen Patienten mit Alkoholabhängigkeit nach einer Behandlungsdauer von 24 Wochen darzustellen. Die Verordnung von Arzneimitteln zur Unterstützung der Reduktion des Alkoholkonsums wird bis zu drei Monate, in begründeten Ausnahmefällen bis zu 6 Monate erstattet. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse auch nach 12 Wochen Behandlungsdauer dargestellt.

Der medizinische Nutzen von Nalmefen im Vergleich zu Placebo wurde bereits im Rahmen des Zulassungsverfahrens anhand akzeptierter, patientenrelevanter Endpunkte dargestellt. Nalmefen wurde auf Basis der vorgelegten Studien von der EMA ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis ausgesprochen und die Zulassung erteilt.

Patientenpopulation

Die untersuchte Patientenpopulation entspricht der Zulassung von Selincro®. Es wurden Studien mit erwachsenen Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit, deren Alkoholkonsum sich auf einem hohen oder sehr hohen Risikoniveau befindet eingeschlossen. Ein hohes Risikoniveau (*high drinking risk level*; DRL) liegt nach Definition der WHO (2000) für Männer bei einem Alkoholkonsum von > 60g/Tag und für Frauen bei einem Alkoholkonsum von > 40g/Tag vor. Bei den Patienten sollten keine körperlichen Entzugserscheinungen vorliegen und es sollte keine sofortige Entgiftung erforderlich sein.

Intervention

Das zu bewertende Arzneimittel ist Nalmefen (Handelsname: Selincro® 18mg Filmtablette). Der Zusatznutzen von Nalmefen wurde anhand von Studien bewertet, welche Nalmefen gemäß in Deutschland gültiger Zulassung untersuchten. Die zugelassene Dosierung entspricht 20 mg Nalmefen Hydrochlorid bzw. 18mg Nalmefen als Base, bei Bedarf 1-2 Stunden vor dem voraussichtlichen Alkoholkonsum eingenommen. Dabei sollte Nalmefen nur in Verbindung mit kontinuierlicher psychosozialer Intervention, die auf Therapieadhärenz und eine Reduktion des Alkoholkonsums zielt, angewendet werden (Lundbeck/Selincro® 2013, EMA 2013).

Vergleichstherapie

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ist Naltrexon zur Unterstützung der Reduktion des Alkoholkonsums nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung in Anlage III Nummer 2 der Arzneimittel-Richtlinie mit psychosozialer Unterstützung entsprechend Zulassung. Die in die vorliegende Zusatznutzenbewertung eingeschlossenen Studien untersuchten Naltrexon gemäß in Deutschland gültiger Zulassung (Desitin/Adepend® 2013) und der Anlage III Nummer 2 der Arzneimittel-Richtlinie (BMG 2014, GBA 2014). Die Dosierung beträgt 50 mg pro Tag und die Anwendung sollte als Teil eines umfassenden Therapieprogramms stattfinden.

Endpunkte

Es wurden folgende patientenrelevante Endpunkte bewertet:

Kontinuierliche Endpunkte:

- Trinkhäufigkeit
- Trinkmenge
- Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge)
- Gammaglutamyltransferase (GGT)
- Alaninaminotransferase (ALT)
- Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT)

Dichotome Endpunkte

- Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse
- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
- Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse
- Übelkeit
- Schwindel
- Schlaflosigkeit
- Kopfschmerzen
- Müdigkeit
- Schläfrigkeit

Studientypen

In die Nutzenbewertung flossen ausschließlich randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Studien der Evidenzstufe Ib ein. Die Methodik der Studien entspricht den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem

Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

In die Bewertung wurden alle Studien aufgenommen, die die folgenden Einschlusskriterien erfüllten:

Tabelle 4-2: Einschlusskriterien für Studien zur Nutzenbewertung

Kürzel	Komponente	Einschlusskriterium
E1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit einer Alkoholabhängigkeit (Indikationskriterium muss bei ≥ 80 % der Patienten erfüllt sein)
E2	Intervention	Nalmefen 18mg gemäß Fachinformation*
E3	Vergleichstherapie	Naltrexon 50mg gemäß Fachinformation*
E4	Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: -Trinkhäufigkeit -Trinkmenge -Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge)** -Gammaglutamyltransferase (GGT) -Alaninaminotransferase (ALT) -Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT) -Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse -Gesamtrate unerwünschter Ereignisse - Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse -Übelkeit -Schwindel -Schlaflosigkeit -Kopfschmerzen -Müdigkeit -Schläfrigkeit
E5	Studientyp	RCT, doppelblind

E6	Studiendauer	10 - 28 Wochen
E7	Publikationstyp	Studienbericht, Vollpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus Studienregister
E8	Sprache	Keine Einschränkung
<p>*gesucht werden klinische Studien der Wirkstoffe Nalmefen vs. Placebo und Naltrexon vs. Placebo</p> <p>**der Endpunkt „Alkoholkonsum“ ist ein aggregierter Endpunkt aus den Endpunkten „Trinkhäufigkeit“ und „Trinkmenge“</p>		

Tabelle 4-3: Ausschlusskriterien für Studien zur Nutzenbewertung

Kürzel	Komponente	Ausschlusskriterium
A1	Patientenpopulation	Population nicht wie definiert (E1 nicht erfüllt)
A2	Intervention	Intervention mit dem zu bewertenden Arzneimittel nicht wie definiert (E2 nicht erfüllt)
A3	Vergleichstherapie	Vergleichstherapie nicht wie definiert (E3 nicht erfüllt)
A4	Endpunkte	Kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet (E4 nicht erfüllt)
A5	Studientyp	Studientyp nicht wie definiert (E5 nicht erfüllt)
A6	Studiendauer	Studiendauer nicht wie definiert (E6 nicht erfüllt)
A7	Publikationstyp	Publikationstyp nicht wie definiert (E7 nicht erfüllt), Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation (für die Bewertung des Zusatznutzens)

Es wurden ausschließlich Studien eingeschlossen, in denen die Studienpopulation, die Intervention und die Indikation der jeweils in Deutschland gültigen Zulassung von Nalmefen (Selincro[®]) bzw. Naltrexon (Adepend[®]) entsprechen. Somit ist gewährleistet, dass die Ergebnisse der Studien auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Patientenpopulation

Es wurden Studien mit erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) mit Alkoholabhängigkeit berücksichtigt. Diese Kriterien mussten von mindestens 80 % der Studienpopulation erfüllt werden.

Intervention und Vergleichstherapie

Die zu prüfende Intervention ist Nalmefen im Rahmen der geltenden Zulassung. Die zugelassene Dosierung entspricht 20 mg Nalmefen Hydrochlorid bzw. 18 mg Nalmefen als Base.

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ist Naltrexon. Die Dosierung beträgt 50 mg pro Tag. Die Anwendung soll im Rahmen eines umfassenden Therapiekonzeptes erfolgen.

In fast allen relevanten Studien wird die medikamentöse Therapie der Alkoholabhängigkeit mit einer nicht-medikamentösen Intervention begleitet. Die in den einzelnen Studien durchgeführten nicht-medikamentösen Interventionen sind sehr heterogen und reichen von

supportiven kurzen Gesprächen bis hin zu einer komplexen kognitiven Verhaltenstherapie. Um eine adäquate Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurden nicht medikamentöse Begleittherapien in drei Kategorien eingeteilt:

Kategorie 1: Nicht explizit spezifizierte unterstützende Behandlung, unterstützende individuelle Behandlung, herkömmliche Verhaltenstherapie

Kategorie 2: Unterstützende Therapie in Anlehnung an vordefinierte Strategien, Motivationsstrategien

Kategorie 3: Kognitive Verhaltenstherapie, kognitive Bewältigungsfähigkeiten

Die in den Studien vorhandenen Begleittherapien wurden entsprechend dieser Kategorisierung eingeteilt.

In den Nalmefen Studien wurde eine psychosoziale Intervention angewandt, die auf Adhärenz und Reduktion des Alkoholkonsums zielte (BRENDA). BRENDA ermutigt den Patienten zur Zusammenarbeit zwischen Arzt und Patient, um so die Einhaltung der medikamentösen Behandlung zu stärken (Starosta et al. 2006). BRENDA wurde zu jedem Studien-Besuch durch geschultes medizinisches Personal (Arzt, Psychologe, Arzthelfer, Pflegepersonal) nach Anleitung angewendet; es wurde angewiesen, dass die Intervention nicht länger als 15-30 Minuten andauerte (Ausnahme: Erste Beratung zur Beginn der Studie mit 30-40 Minuten). BRENDA besteht aus 6 Komponenten:

- Biopsychosoziale Einschätzung
- Mitteilung der der Einschätzung an den Patienten
- Empathisches Verständnis für die Situation des Patienten
- Gemeinsames Erarbeiten der Bedürfnisse des Patienten
- Direkter Rat an den Patienten, wie die Bedürfnisse erfüllt werden können
- Beurteilung der Reaktion des Patienten auf den Rat und wenn erforderlich Anpassung an die beste Behandlung

BRENDA entspricht hiernach Kategorie 2 der oben aufgeführten Einteilung.

Um eine möglichst große Vergleichbarkeit der Interventionsarme zu gewährleisten, wurden Studiendaten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Naltrexon berücksichtigt, welche ebenfalls eine begleitende nicht-medikamentöse Intervention der Kategorie 2 beinhalten.

Endpunkte

Die Endpunkte in klinischen Studien zur Alkoholabhängigkeit sind unterschiedlich definiert. Um die vollständige Evidenzlage zu berücksichtigen wurden Gruppen vergleichbarer Endpunkte gewählt, die ein und dasselbe Outcome untersuchen, sich aber in ihrer Definition unterscheiden.

In den Zulassungsstudien zu Nalmefen sind gemäß EMA (2008, 2010) die beiden klinisch-relevanten primären Endpunkte Anzahl der schweren Trinktage (HDD = Heavy drinking days) und Gesamtalkoholkonsum (TAC = Total alcohol consumption) untersucht worden. Um die Vergleichbarkeit der Nalmefen Ergebnisse mit Naltrexon-Studien zu gewährleisten, soll eine Gruppierung von Endpunkten zu den beiden Outcomes vorgenommen werden. Für den indirekten Vergleich zwischen Nalmefen und Naltrexon sollen folgende Endpunkte gruppiert ausgewertet werden:

Trinkhäufigkeit:

- Heavy drinking days (HDD); Schwere Trinktage (n/Monat)
- Heavy drinking days (HDD %); Schwere Trinktage (%)
- Drinking days (DD %); Trinktage (%)

Trinkmenge:

- Total alcohol consumption (TAC); Gesamtalkoholkonsum (g/Tag)
- Drinks per drinking day (DpDD), Getränke pro Trinktag (n/Trinktag)
- Alcohol consumption per drinking day (ACpDD); Alkoholkonsum pro Trinktag (g/Trinktag)

Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung von Trinkhäufigkeit und Trinkmenge):

-der Endpunkt „Alkoholkonsum“ ist ein aggregierter Endpunkt aus den Endpunkten „Trinkhäufigkeit“ und „Trinkmenge“

Folgende Endpunkte waren sowohl in den Nalmefen als auch in den Naltrexon Studien vorhanden, so dass dies Endpunkte einzeln und nicht in Gruppierungen ausgewertet konnten:

Gammaglutamyltransferase (GGT)

Alaninaminotransferase (ALT)

Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT)

Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse

Übelkeit

Schwindel

Schlaflosigkeit

Kopfschmerzen

Müdigkeit

Schläfrigkeit

Alle verfügbaren Wirksamkeits-Endpunkte werden sowohl nach 12 Wochen als auch nach 24 Wochen dargestellt. Die Endpunkte „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“, Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Übelkeit, Schwindel, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Müdigkeit und Schläfrigkeit werden zum jeweiligen Studienende dargestellt.

Studientyp

Es werden ausschließlich doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) berücksichtigt.

Studiendauer

Von der EMA wird in der Behandlung der Alkoholabhängigkeit eine initiale Studiendauer von 3-6 Monaten empfohlen. In der Vergangenheit sind in dieser Zeitspanne signifikante Reduktionen der Trinkmengen im Vergleich zu Placebo gezeigt worden (EMA 2010).

Es existieren Placebo-kontrollierte klinische Studien mit Nalmefen bzw. Naltrexon über eine Studiendauer von 10-52 Wochen. In dem Vergleich werden, entsprechend den Empfehlungen der EMA (2010) Studien mit einer Dauer von 10-28 Wochen berücksichtigt.

Publikationstyp

Für die Nutzenbewertung werden Studienberichte und Vollpublikationen sowie, soweit möglich, ausführliche Ergebnisberichte aus Studienregistern berücksichtigt.

Sprache

Es erfolgte keine Einschränkung hinsichtlich der Sprache, in der eine Publikation abgefasst war.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Für die Substanzen Nalmefen und Naltrexon wurden zwei getrennte Literaturrecherchen durchgeführt, mit vergleichbaren Suchstrategien. Die Recherchen fanden statt am 06.02.2012 beim Host DIMDI, im Kommandomodus; eine Aktualisierung wurde durchgeführt am 15.06.2014. Folgende Datenbanken wurden durchsucht: NHS Economic Evaluation Database, Health Technology Assessment Database, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline (Zeitsegment ME60, Datenbestand von 1950 bis heute), PsycInfo (Datenbestand von 1966 bis heute), sowie Embase (Zeitsegment EM74, Datenbestand von 1974 bis heute)/Embase Alert.

Der Aspekt „Alkoholabhängigkeit“ wurde sowohl mit verschiedenen datenbankspezifischen Schlagworten abgedeckt, als auch mit einer Freitextsuche nach dem Suchbegriff „alcohol?“ in allen suchbaren Feldern. Die Recherche nach den Substanzen wurde ebenfalls als kombinierte Schlagwort- und Freitextsuche durchgeführt. Die Ergebnismengen der beiden Blöcke von Suchschritten wurden anschließend miteinander verknüpft. In den Datenbanken Medline, PsycInfo und Embase erfolgte eine Einschränkung der resultierenden Trefferzahl auf randomisierte kontrollierte Studien, dabei kamen datenbankspezifische Filter zum Einsatz. Duplikate wurden in den Datenbanken Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline, Psycinfo und Embase/Embase Alert mithilfe der vom Host DIMDI zur Verfügung gestellten Funktion zur Duplikateliminierung entfernt.

Bei der Aktualisierung am 15.06.2014 wurde in den Datenbanken Medline, PsycInfo und Embase/Embase Alert die Suche mithilfe des Release Date auf den Zeitraum seit dem 06.02.2012 eingeschränkt. Da die anderen Datenbanken nicht kontinuierlich aktualisiert werden, war diese Einschränkung dort nicht möglich. Die Recherche erfolgte jeweils in der gesamten Datenbank; die Trefferzahl für den aktuellen Zeitraum wurde durch Vergleich mit dem Rechercheergebnis vom 06.02.2012 ermittelt. Diese manuell ermittelte Trefferzahl für den aktuellen Zeitraum ist jeweils in der letzten Zeile der Tabellen mit den Suchschritten in Anhang 4-A angegeben. Dies sind die Treffermengen, die in das Flussdiagramm der bibliografischen Recherche für das zu bewertende Arzneimittel in Abschnitt 4.3.1.1.2 sowie in das Flussdiagramm der bibliografischen Recherche für die zweckmäßige Vergleichstherapie in Abschnitt 4.3.2.1.1.2 eingegangen sind.

Die detaillierten Suchstrategien in den verschiedenen Datenbanken sind in Anhang 4-A dargestellt, jeweils für den Zeitraum bis 06.02.2012 und vom 06.02.2012 bis 15.06.2014.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Öffentlich zugängliche Studienregister wurden nach laufenden sowie abgeschlossenen Studien zu Nalmefen und Naltrexon bei Alkoholabhängigkeit durchsucht. Die Suche erfolgte für beide Substanzen getrennt. Folgende Studienregister wurden in die Suche einbezogen: [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) und Pharmnet.Bund. Die Recherchen fanden statt am 15.06.2014.

In den Registern clinicaltrials.gov und ICTRP wurde die „Advanced Search“ verwendet, jeweils mit dem Substanznamen im Feld „intervention“ und Suchbegriffen für das Thema „alcohol“ im Feld „Search Terms“ in clinicaltrials.gov und im Feld „intervention“ in ICTRP. Im EU Clinical Trials Register erfolgte die Suche im Modus „Basic Search“, jeweils nach Suchbegriffen für „alcohol“ verknüpft mit dem Substanznamen. In Pharmnet.Bund wurde gesucht nach dem Substanznamen im Feld „Active substance“; für Naltrexon wurde die Suche weiter eingeschränkt durch eine zusätzliche Suche nach „alcohol?“ in „Textfelder“. Weitere Einschränkungen wurden nicht vorgenommen. Die detaillierten Recherchestrategien sind in Anhang 4-B dargestellt.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Selektion relevanter Studien wurde unabhängig von zwei Personen durchgeführt.

Die aus der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden nach Bereinigung von Duplikaten zunächst in drei Kategorien eingeteilt:

1. Mögliche Dokumente zum Thema, die mindestens folgende Kriterien erfüllten:
 - a) Patienten mit Alkoholabhängigkeit
 - b) Intervention mit Naltrexon bzw. Nalmefen
 - c) Humanstudie (Originalarbeit)
2. Sekundärpublikationen (systematische Übersichtsarbeiten, Meta-Analysen) zur Fragestellung der Bewertung
3. Dokumente, die nicht themenrelevant sind, da sie nicht die minimalen Einschlusskriterien erfüllen und keine Sekundärpublikationen zur vorliegenden Fragestellung sind

Dieser erste Selektionsschritt erfolgte auf Basis des Titels und, sofern vorhanden, Abstracts.

Im zweiten Selektionsschritt wurde ein Volltextscreening der Dokumente zu 1. durchgeführt. Hier wurden alle Studien selektiert, welche die in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Einschlusskriterien erfüllen und die Ausschlusskriterien nicht erfüllen.

Der dritte Selektionsschritt beinhaltete ein Volltextscreening der Dokumente zu 2., um aus den Übersichtsarbeiten weitere mögliche Primärpublikationen zu identifizieren, die dann

wiederum im Volltext gesichtet und bezüglich ihrer Relevanz gemäß Ein- und Ausschlusskriterien beurteilt wurden.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden,

Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Bewertung des Verzerrungspotentials wurde entsprechend der oben beschriebenen Methodik durchgeführt. Für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie wurden sowohl Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene als auch auf Endpunktebene bewertet. Bei den Verzerrungen auf Endpunktebene wurde jeder Endpunkt getrennt betrachtet.

Entsprechend der Vorgaben der Dossiervorlage wurden folgende Aspekte bewertet:

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung von Patienten bzw. behandelnden Personen
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat-Prinzips (ITT-Prinzip)
- Ergebnisunabhängige Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Die Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungspotentials jeder Studie wurden tabellarisch zusammengefasst. Laut der Vorgaben der Dossiervorlage wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Wenn mit einer großen Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind, lag ein niedriges Verzerrungspotential vor. Eine relevante Verzerrung würde bedeuten, dass sich bei einer Beseitigung der verzerrenden Aspekte die Ergebnisse in ihrer Grundaussage verändern würden.

Anschließend wurde das Verzerrungspotential für jeden Endpunkt bestimmt und als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft. Eine Einstufung des Verzerrungspotentials eines Ergebnisses auf Endpunktebene als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss aus der Bewertung sondern sollte der

Diskussion heterogener Studienergebnisse bzw. der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Grundlage für die Bewertung von Verzerrungsaspekten sowie des Verzerrungspotentials war Anhang 4-F mit den „Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten“.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Das Design und die Methodik der für die Nutzenbewertung von Nalmefen herangezogenen randomisierten kontrollierten Studien wurden in den Abschnitten 4.3.1.2 und 4.3.2.1.2 beschrieben. Hierzu wurden die in den Unterabschnitten vorgegebenen Tabellen verwendet. In Anhang 4-E erfolgte die Beschreibung von Design und Methodik der Studien gemäß den Punkten 2b bis 14 des CONSORT-Statements einschließlich CONSORT-Flow-Chart zum Patientenfluss für jede Studie separat.

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Von den oben genannten Vorgaben zur Darstellung der Patientencharakteristika und der Studienergebnisse wurde nicht abgewichen. Die Beschreibung der Studienpopulation und die Darstellung der Ergebnisse erfolgten in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2

Die Studienpopulationen der eingeschlossenen Studien wurden durch Ein- und Ausschlusskriterien, demografische Daten und Charakteristika der Erkrankung beschrieben. Es wurde die krankheitsspezifische Therapie dargestellt, d.h. die Intervention mit dem zu bewertenden Arzneimittel sowie mit der Vergleichstherapie.

Aus den Einzelstudien zu Nalmefen wurden nur Ergebnisse zur Population gemäß Zulassung von Selincro® verwendet (Zielpopulation). Selincro® ist zugelassen bei Patienten, deren Alkoholkonsum sich auf einem mindestens hohen Risikoniveau befindet. Die Risikoniveau-Einteilung wurde nach WHO-Kriterien vorgenommen (siehe Tabelle 4-4). Auch der mittlere Alkoholkonsum der Patienten aus den Naltrexon Studien lag bei einem hohen bis sehr hohen Risikoniveau.

Tabelle 4-4: Risikokategorien gemäß WHO Definition für Alkoholkonsum pro Tag (EMA 2010)

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	1 bis 20 g
mittleres Risiko	41 bis 60 g	21 bis 40 g
hohes Risiko	61 bis 100 g	41 bis 60 g
sehr hohes Risiko	100+ g	60+ g
WHO-Kriterien für chronischen Schaden		
geringes Risiko	1 bis 40 g	1 bis 20 g
mittleres Risiko	41 bis 60 g	21 bis 40 g
hohes Risiko	61+ g	41+ g

Die Darstellung der Ergebnisse basiert auf patientenrelevanten und in der Versorgung klinisch etablierten sowie validierten Endpunkten. Dies ist ausführlich in den Abschnitten 4.4.1 und 4.5.4 beschrieben. Es wurden die patientenrelevanten Endpunkte berücksichtigt, zu denen sowohl in den Naltrexon-Studien, als auch in den Nalmefen-Studien Ergebnisse berichtet wurden.

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten wurden für jeden Behandlungsarm dargestellt und beschrieben. Die detaillierten Daten sowie alle Auswertungen für jeden einzelnen Endpunkt wurden in den jeweiligen Unterabschnitten des Dossiers dargestellt und beschrieben.

Der in diesem Dossier dargestellte Zusatznutzen soll auf Basis der best-verfügbaren Evidenz mit der höchstmöglichen Aussagekraft dargelegt werden. Die höchste Ergebnissicherheit wird durch die Berücksichtigung von a priori geplanten Studienergebnissen gewährleistet. Nalmefen kann seit dem 13. Mai 2014 in Deutschland zur Reduktion des Alkoholkonsums für den Zeitraum von 3 Monaten und in begründeten Ausnahmefällen für einen Zeitraum von weiteren 3 Monaten zu Lasten der GKV verordnet werden (BMG (Bundesministerium für Gesundheit) 2014). Daher wurden in diesem Dossier die Ergebnisse der verfügbaren Endpunkte sowohl nach 12 Wochen als auch nach 24 Wochen dargestellt. Die Ergebnisse der 24 Wochen unterliegen jedoch einer höheren Ergebnissicherheit, da diese der a priori geplante Behandlungsdauer der Zulassungsstudien entsprechen. Aus Transparenzgründen wurden auch Ergebnisse nach 12 Wochen dargestellt, sofern Daten hierfür verfügbar waren.

Für die Auswertung der Daten zur Wirksamkeit nach 12 Wochen wurden Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mit einer Studiendauer von 10 - 12 Wochen verwendet bzw. die Daten nach 12 Wochen aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Für die Auswertung der Daten zur Wirksamkeit nach 24 Wochen wurden Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mit einer Studiendauer von > 12 Wochen verwendet bzw. die Daten zum Studienende aus den Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Die Auswertung der Endpunkte Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Übelkeit, Schwindel, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Müdigkeit und Schläfrigkeit erfolgte immer zum Studienende. Da keine Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Nalmefen mit einer Dauer von 12 Wochen vorlagen, entfällt deshalb die Darstellung der Endpunkte Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Übelkeit, Schwindel, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Müdigkeit und Schläfrigkeit für 12 Wochen.

Neben der Darstellung der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sollten auch die häufigsten einzelnen unerwünschten Ereignisse dargestellt werden (Inzidenzrate $\geq 5\%$ der Gesamtpopulation aus den Zulassungsstudien 12014A, 12023A und 12013A: Übelkeit, Schwindel, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schläfrigkeit, Nasopharyngitis und Erbrechen). Zu den letzten beiden lagen in den Naltrexon Studien keine Erhebungen vor, so dass die Unerwünschten Ereignisse Nasopharyngitis und Erbrechen nicht im indirekten Vergleich dargestellt wurden.

In klinischen Studien zur Pharmakotherapie der Alkoholabhängigkeit werden verschiedenste Endpunkte verwendet. Dies ist das Resultat einer Analyse von über 100 klinischen Studien (Falk et al. 2010). Es werden vornehmlich primäre Endpunkte, wie Quantität und Frequenz des Trinkverhaltens, zur Messung der Konsequenzen des Alkoholkonsums in diesen Studien verwendet, weil diese Endpunkte sensitiv gegenüber der Feststellung von Unterschieden zwischen den Therapiegruppen sind. Diese Endpunkte werden klassifiziert als kontinuierliche oder kategoriale Parameter. Die häufigsten kontinuierlichen Messungen sind u.a. „drinks per day“ (Anzahl Getränke pro Tag) und „heavy drinking days“ (schwere Trinktage).

In den letzten Jahren hat sich die Erkenntnis etabliert, dass die Abstinenz nicht das einzige erfolgreiche Ziel der Therapie bei alkoholabhängigen Patienten sei (Gastfriend et al. 2007). Eine bedeutsame Alternative zur Abstinenz ist die Reduktion des Alkoholkonsums. Das Erreichen dieses Therapieziels wird mit den entsprechenden, patientenrelevanten Endpunkten gemessen wie das Erreichen des Therapieziels Abstinenz. Die Messung kontinuierlicher Parameter, wie die Quantität und Frequenz des Alkoholkonsums, stellen ein eindeutigeres Verständnis für Morbidität, Mortalität und der Beziehung zwischen individuellen Patientencharakteristika und der Alkoholabhängigkeit dar. Die Quantität des Alkoholkonsums ist beispielsweise ein bedeutsamer Endpunkt, da er stellvertretend die negativen Konsequenzen (z.B. beeinträchtigte physische und mentale Funktion, Lebensqualität, ökonomischer Status, Mortalität) von Alkoholkonsum repräsentiert.

Die EMA hat daher entsprechend Richtlinien zur Durchführung klinischer Studien mit dem Therapieziel Abstinenz und der Reduktion des Alkoholkonsums entwickelt. In klinischen Studien zur Reduktion des Alkoholkonsums werden die kontinuierlichen Endpunkte „schwere Trinktage“ und „gesamter Alkoholkonsum“ als co-primäre Endpunkte definiert, auch weil die Reduktion der schweren Trinktage mit spezifischen Risiken assoziiert ist wie akute kardiovaskuläre Symptome oder Unfallrate (EMA 2010).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die kontinuierlichen Endpunkte „Trinktage“ und „Alkoholkonsum“ patienten- und klinisch-relevante Endpunkte zur Dokumentation der Wirksamkeit einer Therapie der Alkoholabhängigkeit im Praxisalltag repräsentieren.

Aufgrund der zahlreichen und verschiedenartigen Parameter, die in der Therapie der Alkoholabhängigkeit zur Dokumentation der Wirksamkeit verwendet werden, wurde ein Delphi-Panel durchgeführt (Hillemacher 2014). Ziel dieses Delphi-Panels war, die patienten-relevanten Zielgrößen und deren Bedeutung für den niedergelassenen Arzt und somit für den deutschen Versorgungskontext zu dokumentieren. Fünf Experten aus dem Bereich Suchtmedizin und Psychiatrie entwickelten einen Fragebogen, der von einer repräsentativen Stichprobe in Deutschland niedergelassener Ärzte bearbeitet wurde. Die Ärzte bewerteten den täglichen Alkoholkonsum sowie die schweren Trinktage gleichrangig als primär bedeutsame Zielgrößen der Therapie. Zwischen Hausärzten und nervenärztlichen Fachärzten wurde kein wesentlicher Unterschied in der Bewertung festgestellt, wobei die Zielgröße „Alkoholkonsum“ von den Fachärzten als bedeutsamer eingestuft wurde als die „schweren Trinktage“. Der in klinischen Studien geprüfte Endpunkt „Laborwerte“, einem sekundären Wirksamkeitsparameter nach EMA-Guideline (EMA 2010), wird eine mäßige Bedeutung im Mittelfeld attestiert. Die Endpunkte „abstinente Tage/Monate“ und „Mortalität“ werden mit den niedrigsten Werten im Ranking dokumentiert. Wird die Berufserfahrung der Ärzte bei der Bewertung der Bedeutsamkeit berücksichtigt, bestätigt sich die hochrangige Bedeutung der Endpunkte „Alkoholkonsum“ und „schwere Trinktage“. Diese Zielgrößen sind somit die bedeutsamsten Endpunkte der Therapie alkoholabhängiger Patienten im deutschen Versorgungskontext. Auch bleibt die „Mortalität“ unter Berücksichtigung der Berufserfahrung der Ärzte in der Auswertung unverändert Schlusslicht im Ranking. Es zeigt sich auch in diesem Delphi-Panel sehr robust, dass die kontinuierlichen Parameter „Alkoholkonsum“ und „schwere Trinktage“ die klinisch relevanten Endpunkte in der Therapie alkoholabhängiger Patienten sind. Das Delphi-Panel hat für den deutschen Versorgungskontext die Bedeutung der patienten-relevanten Endpunkte „Alkoholkonsum“ und „schwere Trinktage“ bestätigt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z.B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Die Effektstärken der im Rahmen der Informationssynthese eingeschlossenen Studien wurden unter Berücksichtigung der Fallzahlen und der Varianzen mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst, sofern sie dazu geeignet waren. Die Eignung zur Zusammenfassung ergab sich aus einer hinreichenden Ähnlichkeit der Fragestellung der Studie, des Studiendesign (z.B. Endpunkte, Studiendauer) und der Studienpopulation. Wenn in den relevanten Studien nur der Baselinewert und der Wert zu Studienende aber keine Mittelwertdifferenz berichtet wurde, wurde diese anhand folgender Formel errechnet (Borenstein 2009, Schnitker/Schnitker/Schöneberg 2014):

$$\text{var}(Y_1 - Y_2) = V_1 + V_2 - 2r\sqrt{v_1}\sqrt{v_2}$$

Wobei der Korrelationskoeffizient r mit 0,5 als neutral angenommen wird (Schnitker/Schnitker/Schöneberg 2014).

Für die statistische Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte wurden primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet. Falls keine relevanten Daten zu dem ITT-Kollektiv vorlagen, wurde auf das FAS-Kollektiv zurückgegriffen. Das Ideal der ITT-Analysen (Daten aller randomisierten Patienten) ist in der Praxis häufig schwer zu realisieren. Die Analyse des FAS-Kollektives ist so nah wie möglich am ITT-Kollektiv und so realistisch wie möglich. Sie stellt häufig eine konservative Methode dar und spiegelt meist die Effekte wieder, welche in der späteren Praxis zu beobachten sind (ICH 1998). Für die statistische Auswertung der Endpunkte hinsichtlich der Sicherheit wurden die Ergebnisse aus dem All-Patients-Treatment-Set (APTS) verwendet. Die Meta-Analysen wurden auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten durchgeführt. Lagen die Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vor, wurden diese aus den vorhandenen Informationen berechnet bzw. näherungsweise bestimmt. Für kontinuierliche Variablen wurde die Mittelwertdifferenz, standardisiert als Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt. Dichotome Variablen wurden als Relatives Risiko dargestellt. Die Ergebnisse als Odds Ratio und Risikodifferenz sind den Berichten der Meta-Analysen zu entnehmen (Schnitker/Schnitker 2014a, 2014b).

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle der einzelnen Studien wurden grafisch zusammen mit dem Gesamteffektschätzer mittels Forest Plot zusammenfassend dargestellt. Zur Einschätzung der Heterogenität der Studienergebnisse wurde ein statistischer Test auf Vorliegen von Heterogenität (p -Wert) und das Ausmaß der Heterogenität mittels I^2 (Higgins 2003) bestimmt. Bei nicht bedeutsamer Heterogenität wurde der gemeinsame Effekt zusammen mit dem Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität wurden die Ergebnisse zur Sensitivitätsanalyse mittels Funnel Plot dargestellt, welche Asymmetrien innerhalb der Studien identifizieren. Die Studien außerhalb des Funnel Plots werden als Verursacher der Heterogenität gewertet.

Meta-Analysen mit zufälligen Effekten von kontinuierlichen Variablen in r vergleichbaren Studien werden wie folgt errechnet (Schnitker/Schnitker 2014a, 2014b):

Study	Test			Reference			$\hat{\theta}$	Var($\hat{\theta}$)	w	$\hat{\theta} w$	$\hat{\theta}^2 w$
	nT	mT	sT	nR	mR	sR					
1	nT ₁	mT ₁	sT ₁	nR ₁	mR ₁	sR ₁	$\hat{\theta}_1$	Var($\hat{\theta}_1$)	1/Var($\hat{\theta}_1$)	$\hat{\theta}_1 w_1$	$\hat{\theta}_1^2 w_1$
⋮											
r	nT _r	mT _r	sT _r	nR _r	mR _r	sR _r	$\hat{\theta}_r$	Var($\hat{\theta}_r$)	1/Var($\hat{\theta}_r$)	$\hat{\theta}_r w_r$	$\hat{\theta}_r^2 w_r$
Total									$\sum w_i$ = S _w	$\sum \hat{\theta}_i w_i$ = S _{θw}	$\sum \hat{\theta}_i^2 w_i$ = S _{θ²w}
Computation of fixed effect model								$\hat{\theta}_i, \text{Var}\hat{\theta}_i, U, Q$	(cf. Table 3)		
$\hat{\tau}^2 = \begin{cases} (Q-r+1) / [S_w - (\sum w_i^2) / S_w] \\ 0 \text{ if } Q \leq r-1 \end{cases}$								= heterogeneity estimator (r = number of studies)			
New weights								$w_i^* = 1 / \left(\frac{1}{w_i} + \hat{\tau}^2 \right)$	[= w _i if $\hat{\tau}^2 = 0$]		
New estimators								$S_{w^*} = \sum w_i^*$ and $S_{\theta w^*} = \sum \hat{\theta}_i w_i^*$			
Estimate and SEM of overall random effects								$\hat{\theta} = S_{\theta w^*} / S_{w^*}$	$SE(\hat{\theta}) = 1 / \sqrt{S_{w^*}}$		
95% confidence interval for θ								$\hat{\theta} \pm 1.96 SE(\hat{\theta})$			

R = Referenz, R_i = Referenz der Studie i

T = Test, T_i = Test der Studie i

n = Anzahl der Patienten

m = Mittelwert

s = Standardabweichung

VAR = Varianz

In Meta-Analysen mit zufälligen Effekten von dichotomen Variablen werden die Behandlungseffekte der Studie i als Relatives Risiko, Risikodifferenz und Odds Ratio errechnet (Schnitker/Schnitker 2014a, 2014b):

$$\text{Risk differences } RD_i = f(T_i)/(s(T_i) + f(T_i)) - f(R_i)/(s(R_i) + f(R_i))$$

$$\text{Var}(RD_i) = \frac{f(T_i) s(T_i)}{(s(T_i) + f(T_i))^3} + \frac{f(R_i) s(R_i)}{(s(R_i) + f(R_i))^3}$$

$$\text{Risk ratio } RR_i = [f(T_i)/(s(T_i) + f(T_i))] / [f(R_i)/(s(R_i) + f(R_i))]$$

$$\text{Var}(\log RR_i) = 1/f(T_i) - 1/(s(T_i) + f(T_i)) + 1/f(R_i) - 1/(s(R_i) + f(R_i))$$

$$\text{Odds ratio } OR_i = [s(T_i)/f(T_i)] / [s(R_i)/f(R_i)]$$

$$\text{Var}(\log OR_i) = 1/s(T_i) + 1/f(T_i) + 1/s(R_i) + 1/f(R_i)$$

T = Test

R = Referenz

s = Success

f = Failure

Bei der metaanalytischen Betrachtung von mehreren Studien im Random Effect Modell wird die Heterogenität der Studien berücksichtigt. In Meta-Analysen wird die Variabilität innerhalb und zwischen den Studien gewichtet. Wären gepoolten Analysen durchgeführt worden, hätte dies primär Behandlungsgruppen, als Studien in den Fokus gerückt, was die Berücksichtigung der Studienvariabilität begrenzt hätte. In dem vorliegenden Dossier werden ausschließlich Meta-Analysen dargestellt.

Die Meta-Analysen der kontinuierlichen Variablen wurden nach Hedges und Olkin durchgeführt. Für die in diesem Dossier dargestellten Meta-Analysen wurde die Standard Software CMA 2.0 verwendet, für welche allerdings kein Programm Code verfügbar ist. Daher wurde ein SAS-macro HO entwickelt, welche die Meta-Analyse nach Hedges und Olkin korrekt abbildet (Schnitker 2014d). Die Ergebnisse der SAS Version entsprechen der CMA 2.0 Version (Schnitker/Schnitker/Schöneberg 2014). Der Programcode MACRO HO kann demnach für die Ergebnisse Meta-Analysen dieses Dossiers verwendet werden.

Die Meta-Analysen der binären Endpunkte wurden nach Whitehead durchgeführt (Schnitker/Schnitker/Schöneberg 2014). Es wurde die Standard Software CMA 2.0 verwendet, für welche allerdings kein Programm Code verfügbar ist. Es wurde ein SAS-macro XMETABV entwickelt, welches die Meta-Analyse nach Whitehead korrekt abbildet (Schnitker 2014e). Die Ergebnisse der SAS Version entsprechen der CMA 2.0 Version (Schnitker/Schnitker/Schöneberg 2014). Der Programcode MACRO XMETABV kann demnach für die Ergebnisse Meta-Analysen dieses Dossiers verwendet werden.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse wurden Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der Wahl des Effekt-Modells und hinsichtlich der Gruppierung der Endpunkte gerechnet. Es wurden die Ergebnisse aus dem Modell mit zufälligen Effekten dem Modell mit festen Effekten im Forest Plot gegenüber gestellt. Des Weiteren wurden die Endpunktcluster sofern möglich aufgelöst und die Ergebnisse aus den Endpunktcluster mit den Ergebnissen aus den Einzelendpunkten gegenübergestellt. Diese Sensitivitätsanalyse war nur für den Endpunktcluster *Trinkmenge* möglich. Hier wurden die Ergebnisse mit der Trinkmenge ausschließlich auf Basis von Ergebnisse aus dem Parameter TAC verglichen. Für den Endpunktcluster *Trinkhäufigkeit* lagen keine geeigneten Daten aus den Publikationen der Naltrexon Studien vor, um die Gruppierung für einen indirekten Vergleich auf Einzelendpunkt-Ebene aufzulösen.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Ergebnisse der co-primären Endpunkte *Trinkhäufigkeit, Trinkmenge und Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge)* wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren untersucht. Die Analysen werden für den in Deutschland gültigen maximalen Behandlungszeitraum und a priori festgelegten Studienzeitraum von 24 Wochen dargestellt. Ein p-Wert $<0,2$ lieferte einen Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den untersuchten Subgruppen. Ein p-Wert von $\leq 0,05$ sprach für einen Beleg auf unterschiedliche Effekte.

Es wurden folgende Faktoren berücksichtigt:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. -stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Da zu den Nalmefen-Studien individuelle Patientendaten vorliegen, wurden diese für die Subgruppenanalysen herangezogen. Für die Subgruppenanalysen für Naltrexon konnten nur die publizierten Daten verwendet werden. Hier wurden die Subgruppen-Analysen auf Basis von Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien vorgenommen.

Aufgrund der unterschiedlich verfügbaren Daten der Nalmefen- und Naltrexon-Studien resultierte eine unterschiedliche Subgruppeneinteilung im direkten Vergleich Nalmefen vs. Placebo als im indirekten Vergleich Nalmefen vs. Naltrexon.

Die Subgruppen der direkten Vergleichsstudien Nalmefen vs. Placebo wurden wie folgt eingeteilt:

- Geschlecht (männlich und weiblich)
- Alter (< 65 Jahre und ≥ 65 Jahre)
- Krankheitsschwere bzw. -stadium (ADS < 14 und ADS ≥ 14 ; Skinner/Horn 1984)
- Ländereffekte (alle)
- In den einzelnen Studienprotokollen a priori geplante Subgruppen (wie im Protokoll geplant)

Für die Nalmefen Studien konnten aufgrund der geringen Fallzahlen keine Zentrumseffekte gerechnet werden. In den Nalmefen-Studien waren a priori außer der Subgruppe mit einem hohen oder sehr hohen Trinkrisiko, welche ausschließlich Gegenstand dieses Dossiers ist, keine weiteren Subgruppen geplant.

Die Subgruppen des indirekten Vergleichs Nalmefen vs. Naltrexon wurden wie folgt eingeteilt:

- Geschlecht (Anteil Männer $< 75\%$ und $\geq 75\%$)
- Alter (≤ 45 Jahre und > 45 Jahre)
- Ländereffekte (Europa und USA)

Hinsichtlich der Subgruppe *Geschlecht* war eine Auswahl von Studien mit Naltrexon als Vergleichstherapie und 100% Männeranteil nicht möglich. Daher wurde der höchstmögliche Cut-off Wert des prozentualen Männeranteils in den Studien von 75% gewählt. Hinsichtlich der Subgruppe *Alter* stellte der Median des mittleren Lebensalters in den relevanten Studien (45 Jahre) den Cut-off für die Altersstratifizierung dar. Das Trinkrisiko befindet sich in allen relevanten Naltrexon Studien auf einem hohen bis sehr hohen Niveau. Im Vergleich zu der Zulassungspopulation der Nalmefen Studien liegt das mittlere Trinkrisiko-Niveau der Naltrexon Studien deutlich über dem der Nalmefen Studien. Andere Angaben, die eine Stratifizierung nach *Krankheitsschwere* erlaubt hätte, sind in den Publikationen der Studien mit Naltrexon nicht enthalten. Aus diesem Grund konnte eine Differenzierung nach *Krankheitsschwere* nicht dargestellt werden. Eine Kategorisierung nach Skinner/Horn (1984) nach ADS-Werten war aufgrund fehlender Daten ebenfalls nicht möglich. Da nur zwei Naltrexon Studien in die Analyse eingeschlossen werden konnten und eine Studie in Schweden und die andere Studie in den USA durchgeführt wurde, wurde hinsichtlich *Land* die Subgruppe „Europa“ und „USA“ unterteilt. *Zentrumseffekte* konnten aufgrund fehlender Daten nicht dargestellt werden (Schnitker/Schnitker/Schöneberg 2014).

In den relevanten Naltrexon Studien sind in der Studie NTX51 zwei Subgruppen a priori geplant worden. Es handelt sich um die Subgruppe einheimische und nicht einheimische Einwohner Alaskas und um die Subgruppe homozygote und nicht homozygote Allelträger des Gens Asn40. Beide Subgruppen werden im Ergebnisteil dargestellt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen

Komparator) stellen dabei keine valide Analyseverfahren dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Da die Literaturrecherche keine direkten Vergleichsstudien zwischen Nalmefen und Naltrexon ergeben hat, musste auf einen indirekten Vergleich zurückgegriffen werden. Es wurde ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al. (1997) durchgeführt. Da alle relevanten Nalmefen- und Naltrexon-Studien Placebo-kontrolliert sind, wurde Placebo als gemeinsamer Brückenkomparator gewählt.

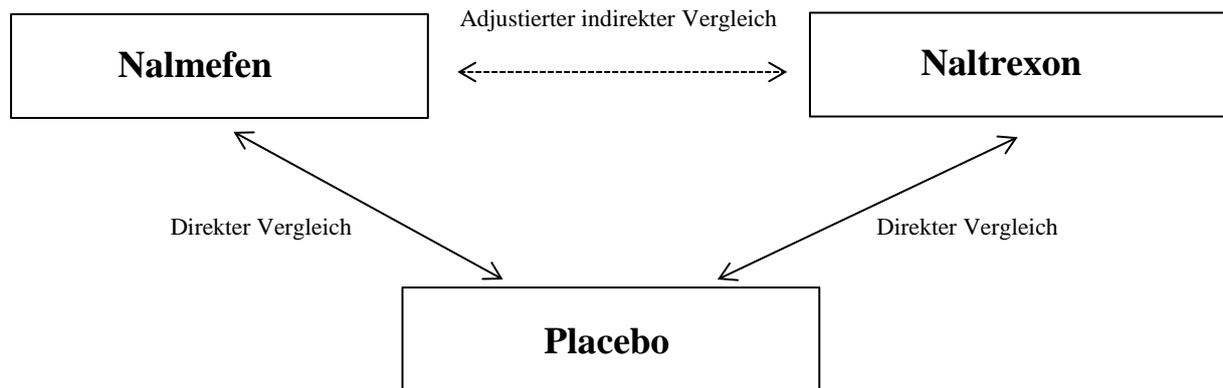


Abbildung 4-1: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Nalmefen und Naltrexon

Für den indirekten Vergleich werden die Effektstärken für jeden Endpunkt für den Vergleich Nalmefen vs. Placebo und für den Vergleich Naltrexon vs. Placebo meta-analytisch als standardisierter und adjustierter Effektschätzer zusammengefasst (Hedges'g bzw. Relatives Risiko). Der Vergleich Nalmefen vs. Naltrexon wird anhand der beiden resultierenden adjustierten Effektschätzer in einem Gesamteffektschätzer Nalmefen vs. Naltrexon abgebildet.

Für den indirekten Vergleich zweier Gruppen G1 und G2 von Referenz-adjustierten Studien werden Metaanalysen innerhalb beider Gruppen durchgeführt, die zwei adjustierte mittlere Effekte E1 und E2 liefern. Es werden dann folgende Größen ermittelt:

- Q1, die gewichtete Summe der Abweichungsquadrate aller G1-Studien von E1
- Q2, die gewichtete Summe der Abweichungsquadrate aller G2-Studien von E2
- $Q_{\text{innerhalb}} = Q1 + Q2$
- Q_{zwischen} , die gewichtete Summe der Abweichungsquadrate der Gruppen-Mittelwerte vom Gesamt-Mittelwert
- Q, die gewichtete Summe aller Abweichungsquadrate der Effekte in beiden Gruppen vom Gesamt-Mittelwert.

Unter der Nullhypothese, dass die wahren Effektgrößen für beide Gruppen gleich sind, ist

$$Q_{\text{zwischen}} = Q - Q_{\text{innerhalb}}$$

chi²-verteilt mit 1 Freiheitsgrad. Dies liefert die Möglichkeit, die Nullhypothese auf einem präspezifizierten Niveau zu prüfen bzw. die Wahrscheinlichkeit (p-Wert) für die Gleichheit der wahren Effektgrößen in beiden Gruppen zu bestimmen (Schnitker/Schnitker 2014a, Schnitker/Schnitker 2014b, Schnitker/Schnitker 2014c).

Für den indirekten Vergleich wurden ausschließlich hinreichend vergleichbare Studien herangezogen. Die selektierten Studien wurden auf Vergleichbarkeit in relevanten Studienmerkmalen untersucht (Studiendesign, Fragestellung, Indikation, Endpunkte, etc.). Bei Vorliegen von bedeutsamer Heterogenität in den vorgeschalteten substanzspezifischen Meta-Analysen (siehe Abschnitt 4.2.5.3) ist die Interpretation der Ergebnisse des indirekten Vergleiches eingeschränkt und wird unter Berücksichtigung der Heterogenität diskutiert. Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse wurden zu den co-primären Endpunkten Sensitivitätsanalysen durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.4).

Die co-primären Endpunkte in den Nalmefen Studien waren Anzahl der schweren Trinktage (HDD = heavy drinking days) und Gesamtalkoholkonsum (TAC = total alcohol consumption). Um die best-verfügbare Evidenz an Naltrexon Studien einzuschließen, wurden Studien mit hinreichend vergleichbaren Endpunkten in die Analyse eingeschlossen. Dieses Vorgehen wurde in Anlehnung an die Arbeit von Maisel et al. 2013 gewählt, um die Ergebnisse unterschiedlicher Studien in einer Meta-Analyse berücksichtigen zu können. Es wurden die Endpunktgruppen *Trinkhäufigkeit* und eine Endpunktgruppen *Trinkmenge* gebildet zu denen jeweils ein aggregierter Gesamteffektschätzer dargestellt wurde (siehe Abschnitt 4.2.2).

Der aggregierte Cluster Endpunkt Trinkhäufigkeit enthält aus den Einzelstudien folgende Parameter:

- Heavy drinking days (HDD); Schwere Trinktage (n/Monat)
- Heavy drinking days (HDD %); Schwere Trinktage (%)
- Drinking days (DD %); Trinktage (%)

Der aggregierte Cluster Endpunkt Trinkmenge enthält aus den Einzelstudien folgende Parameter:

- Total alcohol consumption (TAC); Gesamtalkoholkonsum (g/Tag)
- Drinks per drinking day (DpDD), Getränke pro Trinktag (n/Trinktag)
- Alcohol consumption per drinking day (ACpDD); Alkoholkonsum pro Trinktag (g/Trinktag)

Um eine Gesamtaussage bzgl. der zwei co-primären Endpunkte treffen zu können, wurden die Endpunktcluster Trinkhäufigkeit und Trinkmenge zu einem Gesamt-Cluster Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) zusammengefasst und ein Gesamteffektschätzer gebildet.

Der Cluster Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) enthält die aus den Endpunkten Trinkhäufigkeit und Trinkmenge inkludierten Endpunkte:

- Heavy drinking days (HDD); Schwere Trinktage (n/Monat)
- Heavy drinking days (HDD %); Schwere Trinktage (%)

- Drinking days (DD %); Trinktage (%)
- Total alcohol consumption (TAC); Gesamtalkoholkonsum (g/Tag)
- Drinks per drinking day (DpDD), Getränke pro Trinktag (n/Trinktag)
- Alcohol consumption per drinking day (ACpDD); Alkoholkonsum pro Trinktag (g/Trinktag)

Es werden sowohl für einzelne Endpunkte als auch für aggregierte Endpunkte Effektschätzer errechnet. Zur Errechnung der Effektschätzer (Y) der Cluster-Endpunkte Trinkhäufigkeit, Trinkmenge und Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) wurde nach Borenstein et al. 2009 der Mittelwert der Effektstärken (Hedges' g) aus den relevanten Einzel-Endpunkten (Y_1 , Y_2 , etc.) je Studie ermittelt (Borenstein 2009):

$$\bar{Y} = \frac{1}{2}(Y_1 + Y_2)$$

Die Varianzen (V) wurden wie folgt ermittelt:

$$\bar{V} = \frac{1}{4}(V_1 + V_2 + 2r\sqrt{V_1} \cdot \sqrt{V_2})$$

r ist die unbekannt Korrelation zwischen Y_1 und Y_2 . Es wurde mit $r = 0.5$ ein neutraler Korrelations-Koeffizient gewählt (Schnitker/Schnitker/Schöneberg 2014).

Hinsichtlich der Parameter HDD, HDD%, DD%, DpDD, AcpDD, GGT, ALT und CDT wurde die Veränderung der Werte von Studienbeginn bis zum Erhebungszeitpunkt (12 Wochen bzw. 24 Wochen, bzw. Studienende) verwendet. Falls Gruppenunterschiede zwischen Naltrexon und Placebo in den Publikationen nicht angegeben waren, wurden die mittlere Differenz und der Standardfehler aus den vorhandenen Daten soweit möglich errechnet. Arzneimittel zur Unterstützung der Reduktion des Alkoholkonsums werden gemäß Arzneimittel-Richtlinie, Anlage III Nummer 2 über einen Zeitraum von drei Monaten erstattet. In begründeten Ausnahmefällen kann die Behandlung von bis zu 6 Monaten erstattet werden. Aus diesem Grund werden die Ergebnisse, soweit vorhanden, sowohl für den Behandlungszeitraum von 6 Monaten (24 Wochen), als auch für den Behandlungszeitraum von 3 Monaten (12 Wochen) dargestellt. Da die Nalmefen-Studien auf den Beobachtungszeitraum von 24 Wochen ausgelegt sind, wird der Zusatznutzen auf Basis der Ergebnisse nach 24 Wochen bewertet.

Da keine direkte Vergleichsstudien zwischen Nalmefen und Naltrexon vorlagen, konnte keine Prüfung auf Konsistenz zwischen direktem und indirektem Vergleich durchgeführt werden.

Die Meta-Analysen der kontinuierlichen Variablen wurden nach Hedges und Olkin durchgeführt. Für die in diesem Dossier dargestellten Meta-Analysen wurde die Standard Software CMA 2.0 verwendet, für welche allerdings kein Programm Code verfügbar ist. Daher

wurde ein SAS-macro HO entwickelt, welche die Meta-Analyse nach Hedges und Olkin korrekt abbildet (Schnitker 2014d). Die Ergebnisse der SAS Version entsprechen der CMA 2.0 Version (Schnitker/Schnitker/Schöneberg 2014). Der Programcode MACRO HO kann demnach für die Ergebnisse Meta-Analysen dieses Dossiers verwendet werden.

Die Meta-Analysen der binären Endpunkte wurden nach Whitehead durchgeführt (Schnitker/Schnitker/Schöneberg 2014). Es wurde die Standard Software CMA 2.0 verwendet, für welche allerdings kein Programm Code verfügbar ist. Es wurde ein SAS-macro XMETABV entwickelt, welches die Meta-Analyse nach Whitehead korrekt abbildet (Schnitker 2014e). Die Ergebnisse der SAS Version entsprechen der CMA 2.0 Version (Schnitker/Schnitker/Schöneberg 2014). Der Programcode MACRO XMETABV kann demnach für die Ergebnisse Meta-Analysen dieses Dossiers verwendet werden.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
12014A	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen Dosierung nach Bedarf (+ 4 Wochen run-out)	Nalmefen 20 mg/Tag Placebo
12023A	ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen Dosierung nach Bedarf (+ 4 Wochen run-out)	Nalmefen 20 mg/Tag Placebo
12013A	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen Dosierung nach Bedarf	Nalmefen 20 mg/Tag Placebo
CPH-101-0299	ja	nein	abgeschlossen	12 Wochen fixe tägliche Dosierung, + 40 Wochen fixe Dosierung nach Bedarf	Nalmefen 5 mg/Tag Nalmefen 20 mg/Tag Nalmefen 40 mg/Tag Placebo
CPH-101-0801	ja	nein	abgeschlossen	28 Wochen flexible Dosierung nach Bedarf (+ 24 Wochen run-out)	Nalmefen 20 mg/Tag, (Anpassung an 40 bzw. 10mg/Tag möglich) Placebo
CPH-101-0701	ja	nein	abgeschlossen	28 Wochen flexible Dosierung nach Bedarf	Nalmefen 20 mg/Tag (Anpassung an 40 bzw. 10mg/Tag möglich) Placebo
CPH-101-0399	ja	nein	abgeschlossen	16 Wochen fixe tägliche Dosierung	Nalmefen 10 oder 40 mg/Tag Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information in Tabelle 4-5 hat den Stand vom 15.06.2014.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
CPH-101-0299	- Dosierung nicht entsprechend der Zulassung für Nalmefen durchgeführt (zunächst tägliche Einnahme von zwei Tabletten, einschleichende Dosierung, 20 mg/Tag erst am 5. Tag) - Nicht-pharmakologische Therapie war MARMM (nicht BRENDA) - Therapieziel war entweder Abstinenz oder Reduktion, Ziel der Therapie mit Nalmefen ist die Reduktion
CPH-101-0399	- Keine Nalmefen 20 mg Dosierung verwendet, für die Nalmefen zugelassen ist
CPH-101-0701	- Zu geringer Anteil an Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit (< 80%)

Die Studien CPH-101-0299, CPH-101-0399 und CPH-101-0701 wurden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Aus der Studie 12013A wurden die Daten zur Wirksamkeit nach 12 und 24 Wochen sowie die Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse zum Studienende berücksichtigt.

In der Studie CPH-101-0801 war eine Anpassung der Dosierung von 20 mg/Tag Nalmefen auf 40 mg/Tag bzw. 10 mg/Tag möglich. Die durchschnittliche Dosierung betrug 19,7 mg bzw. 24,8 mg in der Nalmefen- bzw. Placebo-Gruppe. Daher wurde diese Studie mit in die Nutzenbewertung einbezogen.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese

zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

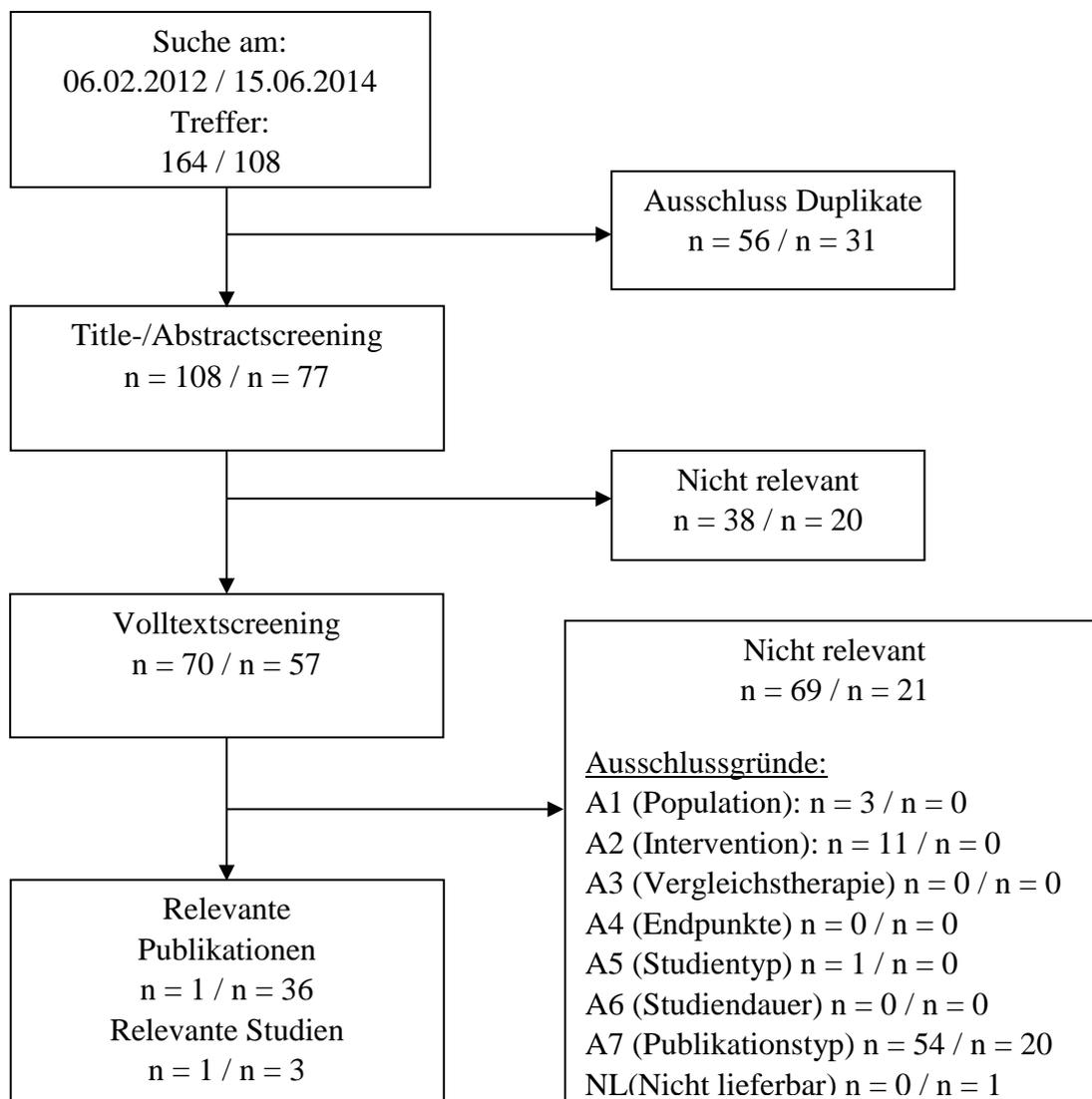


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nalmefen)

Es wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel Nalmefen durchgeführt. Die erste Recherche fand am 06.02.2012 statt. Eine Aktualisierung der Recherche erfolgte am 15.06.2014 für den Zeitraum vom 06.02.2012 bis 15.06.2014. Im Flussdiagramm sind die Ergebnisse beider Recherchen getrennt dargestellt. Das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien ist in Abschnitt 4.2.3.4 beschrieben. Die systematische Suche ergab insgesamt 164 bzw. 108 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate verblieben 108 bzw. 77 Zitate für das Titel- bzw. Abstractscreening. Im Volltext wurden 70 bzw. 57 Publikationen gesichtet. Es konnten eine bzw. 36 relevante Publikationen identifiziert werden. Diese konnten einer bzw. 3 relevanten Studien zugeordnet werden. Die Zuordnung der relevanten Publikationen zu den entsprechenden Studien wird im Folgenden dargestellt (in alphabetischer Reihenfolge, Mehrfachnennungen möglich):

Um eine bestmögliche Evidenzlage analysieren zu können, wurden bei der Selektion zu Nalmefen auch Poster und Abstracts berücksichtigt.

Studie 12014A

Aubin, H.J./van den Brink, W./Bladstrom, A./Torup, L./Mann, K./Gual, A. (2013): Efficacy of nalmefene as-needed in alcohol dependent patients with high drinking risk levels. In: *Alcohol and Alcoholism*, 48. Jg., S. 46-47.

Francois, C./Rahhali, N./Chalem, Y./Torup, L./Sørensen, P./Luquiens, A./Aubin, H.J. (2013): Consequences of the reduction of alcohol consumption on patient's reported outcomes with the use of nalmefene. In: *Value in Health*, 16. Jg., H. 3, S. 63.

Gual, A./Sørensen, P. (2013): Demographics and baseline characteristics of the nalmefene phase 3 programme study population. In: *Alcohol and Alcoholism*, 48. Jg., S. 46.

Mann, K. (2012): A placebo controlled RCT of nalmefene to reduce consumption in alcoholism, a paradigm shift? In: *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 36. Jg., S. 358.

Mann, K. (2012): Nalmefene reduces alcohol consumption in alcohol dependent patients, results of randomized controlled trials in Europe. In: *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 36. Jg., H. 18.

Mann, K./ Bladstrom, A./ Torup, L./ Gual, A./ van den Brink, W. (2012): Shifting the paradigm: E1 - A randomised, double-blind, placebocontrolled study of nalmefene, as-needed use in alcohol dependent patients. In: *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 36. Jg., S. 246.

Mann, K./ Bladstrom, A./ Torup, L./ Gual, A./ van den Brink, W. (2012): Shifting the paradigm: Reduction of alcohol consumption in alcohol dependent patients - A randomised, double-blind, placebo-controlled study of nalmefene, as-needed use. In: *European Psychiatry* 27. Jg.

Mann, K./Bladstrom, A./Torup, L./Gual, A./Vann, B.W. (2012): A new treatment paradigm: Nalmefene reduces alcohol consumption in patients with alcohol dependence. In: *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 36. Jg., S. 138.

Mann, K. (2012): Results of three randomised, placebo-controlled RCTs using targeted nalmefene in alcoholism. In: *Sucht*, 58. Jg., S. 86.

Mann, K./Bladstrom, A./Torup, L./Gual, A./van den Brink, W. (2013a): Extending the treatment options in alcohol dependence: A randomized controlled study of As-needed nalmefene. In: *Biological Psychiatry*, 73. Jg., H. 8, S. 706-713.

Mann, K. (2013): An extension of the current treatment paradigm for alcohol dependence: Results from nalmefene phase III trials. In: *Alcohol and Alcoholism*, 48. Jg., S. 33.

Mann, K. (2013): Trinkmengenreduktion bei Alkoholabhängigen? Ergebnisse neuer phase-III-studien mit dem opioidrezeptor-modulator nalmefen Reduction of alcohol consumption in chronic alcoholism? Results of new phase III studies with the opioid modulator nalmefene. In: *Psychopharmakotherapie*, 20. Jg., H. 5, S. 220-224.

Maremmani, I./Presta, S./Petracca, A./Di Nicola, M./Maremmani, A.G.I./Ruggeri, F./Janiri, L. (2014): Nalmefene: Clinical and real world evidence in the treatment of alcohol dependence. [Italian]Nalmefene: Profilo clinico e real world evidence nel trattamento della dipendenza da alcol. In: *Journal of Psychopathology*, 20. Jg., H. 1, S. 80-91.

Nutt, D./Sørensen, P./Torup, L./Francois, C./Aubin, H.J. (2013): Clinical relevance of nalmefene in the treatment of alcohol dependence: Subgroup analysis of patients with high drinking risk level. In: *European Neuropsychopharmacology*, 23. Jg., S. 561-562.

Sinclair, J./Batel, P./Kiefer, F./Chick, J./Sørensen, P./Gual, A (2013): As-needed use of nalmefene in the treatment of alcohol dependence. In: *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 37. Jg., S. 19.

Sinclair, J./Batel, P./Kiefer, F./Chick, J./Sørensen, P./Gual, A. (2013): As-needed use of nalmefene in the treatment of alcohol dependence. In: *European Psychiatry*, 28. Jg.,

Sinclair, J./Chick, J. (2013): Feasibility of as-needed use of nalmefene in the treatment of alcohol dependence. In: *Alcohol and Alcoholism*, 48. Jg., S. 48.

Sinclair, J.M.A./Chick, J./Sørensen, P./Gual, A. (2013): As-needed use of nalmefene in the treatment of alcohol dependence: Subgroup analysis of patients with high drinking risk level. In: *European Neuropsychopharmacology*, 23. Jg., S. 558.

Sinclair, J./Chick, J./Sørensen, P./Kiefer, F./Batel, P./Gual, A. (2014): Can Alcohol Dependent Patients Adhere to an 'As-Needed' Medication Regimen? In: *European addiction research*, 20. Jg., H. 5, S. 209-217.

van den Brink, W./ Aubin, H. J./ Bladstrom, A./ Torup, L./ Mann, K./ Gual, A. (2013): Esense 1-randomised controlled 6-month study of as-needed nalmefene: Subgroup analysis of alcohol dependent patients with high drinking risk level. In: *European Psychiatry* 28. Jg. (Poster)

van den Brink, W./ Aubin, H./ Bladstrom, A./ Torup, L./ Gual, A./ Mann, K. (2013): Efficacy of As-Needed Nalmefene in Alcohol-Dependent Patients with at Least a High Drinking Risk Level: Results from a Subgroup Analysis of Two Randomized Controlled 6-Month Studies. In: *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire)* 48. Jg., H. 5, S. 570-578.

van den Brink, W./Aubin, H./Bladstrom, A./Torup, L./Gual, A./Mann, K. (2013): "Efficacy of as-needed nalmefene in alcohol-dependent patients with at least a high drinking risk level: Results from a subgroup analysis of two randomized controlled 6-month studies": Corrigendum. In: *Alcohol and Alcoholism*, 48. Jg., H. 6, S. 746.

van den Brink, W. /Aubin, H. J./ Bladstrom, A./ Torup, L./ Gual, A./ Mann, K. (2013): Efficacy of nalmefene as-needed in alcohol dependent patients with high drinking risk level: Subgroup analysis of two randomised controlled studies. In: *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 37. Jg., S. 20.

van den Brink, W./Aubin, H.J./Bladstrom, A./Torup, L./Gual, A./Mann, K. (2013): Efficacy of nalmefene as-needed in alcohol dependent patients with high drinking risk level: Subgroup analysis of two studies. In: *European Neuropsychopharmacology*, 23. Jg., S. 559-560.

Studie 12023A

Aubin, H.J./van den Brink, W./Sørensen, P. (2013): Esense2-efficacy of nalmefene as-needed in alcohol dependent patients with high drinking risk levels. In: *Alcohol and Alcoholism*, 48. Jg., S. 47.

Francois, C./Rahhali, N./Chalem, Y./Torup, L./Sørensen, P./Luquiens, A./Aubin, H.J. (2013): Consequences of the reduction of alcohol consumption on patient's reported outcomes with the use of nalmefene. In: *Value in Health*, 16. Jg., H. 3, S. 63.

Gual, A./ He, Y./ Torup, L./ van den Brink, W./ Mann, K. (2012): Esense 2: A randomised, double-blind, placebo-controlled study of nalmefene, as-needed use in alcohol dependent patients. In: *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 36. Jg., S. 246.

Gual, A./He, Y./Torup, L./van den Brink, W./Mann, K (2012): Randomised, double-blind, placebo-controlled study of nalmefene in patients with alcohol dependence. In: *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 36. Jg., S. 137.

Gual, A./Sørensen, P. (2013): Demographics and baseline characteristics of the nalmefene phase 3 programme study population. In: *Alcohol and Alcoholism*, 48. Jg., S. 46.

Gual, A./He, Y./Torup, L./van den Brink, W./Mann, K./Study Group (2013a): A randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence. In: *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 23. Jg., H. 11, S. 1432-1442.

Mann, K. (2012): Nalmefene reduces alcohol consumption in alcohol dependent patients, results of randomized controlled trials in Europe. In: *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 36. Jg., H. 18.

Mann, K. (2012): Results of three randomised, placebo-controlled RCTs using targeted nalmefene in alcoholism. In: *Sucht*, 58. Jg., S. 86.

Mann, K. (2013): An extension of the current treatment paradigm for alcohol dependence: Results from nalmefene phase III trials. In: *Alcohol and Alcoholism*, 48. Jg., S. 33.

Mann, K. (2013): Trinkmengenreduktion bei Alkoholabhängigen? Ergebnisse neuer phase-III-studien mit dem opioidrezeptor-modulator nalmefen Reduction of alcohol consumption in chronic alcoholism? Results of new phase III studies with the opioid modulator nalmefene. In: *Psychopharmakotherapie*, 20. Jg., H. 5, S. 220-224.

Maremmanni, I./Presta, S./Petracca, A./Di Nicola, M./Maremmanni, A.G.I./Ruggeri, F./Janiri, L. (2014): Nalmefene: Clinical and real world evidence in the treatment of alcohol dependence. [Italian]

Nalmefene: Profilo clinico e real world evidence nel trattamento della dipendenza da alcol. In: *Journal of Psychopathology*, 20. Jg., H. 1, S. 80-91.

Nutt, D./Sørensen, P./Torup, L./Francois, C./Aubin, H.J. (2013): Clinical relevance of nalmefene in the treatment of alcohol dependence: Subgroup analysis of patients with high drinking risk level. In: *European Neuropsychopharmacology*, 23. Jg., S. 561-562.

Sinclair, J./Batel, P./Kiefer, F./Chick, J./Sørensen, P./Gual, A. (2013): As-needed use of nalmefene in the treatment of alcohol dependence. In: *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 37. Jg., S. 19.

Sinclair, J./Batel, P./Kiefer, F./Chick, J./Sørensen, P./Gual, A. (2013): As-needed use of nalmefene in the treatment of alcohol dependence. In: *European Psychiatry*, 28. Jg.

Sinclair, J./Chick, J. (2013): Feasibility of as-needed use of nalmefene in the treatment of alcohol dependence. In: *Alcohol and Alcoholism*, 48. Jg., S. 48.

Sinclair, J.M.A./Chick, J./Sørensen, P./Gual, A. (2013): As-needed use of nalmefene in the treatment of alcohol dependence: Subgroup analysis of patients with high drinking risk level. In: *European Neuropsychopharmacology*, 23. Jg., S. 558.

Sinclair, J./Chick, J./Sørensen, P./Kiefer, F./Batel, P./Gual, A. (2014): Can Alcohol Dependent Patients Adhere to an 'As-Needed' Medication Regimen? In: *European addiction research*, 20. Jg., H. 5, S. 209-217.

van den Brink, W./ Aubin, H./ Bladstrom, A./ Torup, L./ Gual, A./ Mann, K. (2013): Efficacy of As-Needed Nalmefene in Alcohol-Dependent Patients with at Least a High Drinking Risk Level: Results from a Subgroup Analysis of Two Randomized Controlled 6-Month Studies. In: *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire)* 48. Jg., H. 5, S. 570-578.

van den Brink, W./Aubin, H./Bladstrom, A./Torup, L./Gual, A./Mann, K. (2013): "Efficacy of as-needed nalmefene in alcohol-dependent patients with at least a high drinking risk level: Results from a subgroup analysis of two randomized controlled 6-month studies": Corrigendum. In: *Alcohol and Alcoholism*, 48. Jg., H. 6, S. 746.

van den Brink/ W., Aubin, H. J./ Bladstrom, A./ Torup, L./ Gual, A./ Mann, K. (2013): Efficacy of nalmefene as-needed in alcohol dependent patients with high drinking risk level: Subgroup analysis of two randomised controlled studies. In: *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 37. Jg., S. 20.

van den Brink, W./Aubin, H.J./Bladstrom, A./Torup, L./Gual, A./Mann, K./ (2013): Efficacy of nalmefene as-needed in alcohol dependent patients with high drinking risk level: Subgroup analysis of two studies. In: *European Neuropsychopharmacology*, 23. Jg., S. 559-560.

van den Brink, W./ Aubin, H. J./ Sørensen, P./ Torup, L./ Mann, K./ Gual, A. (2013): Efficacy of as-needed nalmefene in alcohol dependent patients with high drinking risk level: Subgroup analysis of two randomised controlled 6-month studies. In: *European Psychiatry* 28. Jg. (Poster)

Studie 12013A

Gual, A./Sørensen, P. (2013): Demographics and baseline characteristics of the nalmefene phase 3 programme study population. In: *Alcohol and Alcoholism*, 48. Jg., S. 46.

Gual, A./van den Brink, W./Sørensen, P./Torup, L./Mann, K. (2013): Long-term efficacy of nalmefene as-needed in alcohol dependent patients with high drinking risk levels. In: *Alcohol and Alcoholism*, 48. Jg., S. 46.

Mann, K. (2012): Nalmefene reduces alcohol consumption in alcohol dependent patients, results of randomized controlled trials in Europe. In: *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 36. Jg., H. 18.

Mann, K. (2012): Results of three randomised, placebo-controlled RCTs using targeted nalmefene in alcoholism. In: *Sucht*, 58. Jg., S. 86.

Mann, K. (2013): An extension of the current treatment paradigm for alcohol dependence: Results from nalmefene phase III trials. In: *Alcohol and Alcoholism*, 48. Jg., S. 33.

Mann, K. (2013): Trinkmengenreduktion bei Alkoholabhängigen? Ergebnisse neuer phase-III-studien mit dem opioidrezeptor-modulator nalmefen Reduction of alcohol consumption in chronic alcoholism? Results of new phase III studies with the opioid modulator nalmefene. In: *Psychopharmakotherapie*, 20. Jg., H. 5, S. 220-224.

Mann, K./Sørensen, P./Torup, L./van den Brink, W./Gual, A. (2013): Long-term efficacy of nalmefene as-needed in alcohol dependent patients with high drinking risk level: Results of a subgroup analysis. In: *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 37. Jg., S. 19.

Mann, K./Sørensen, P./Torup, L./van den Brink, W./Gual, A. (2013): Long-term efficacy of nalmefene as-needed in alcohol dependent patients with high drinking risk level: Results of a subgroup analysis. In: *European Neuropsychopharmacology*, 23. Jg., S. 560.

Maremmani, I./Presta, S./Petracca, A./Di Nicola, M./Maremmani, A.G.I./Ruggeri, F./Janiri, L. (2014): Nalmefene: Clinical and real world evidence in the treatment of alcohol dependence. [Italian]

Nalmefene: Profilo clinico e real world evidence nel trattamento della dipendenza da alcol. In: *Journal of Psychopathology*, 20. Jg., H. 1, S. 80-91.

van den Brink, W./ Sørensen, P./ Torup, L./ Mann, K./ Gual, A. (2012): Long-term efficacy, tolerability, and safety of nalmefene as-needed in alcohol-dependence: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. In: *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 36. Jg., S. 247.

van den Brink, W./Sørensen, P./Torup, L./Mann, K./Gual, A. (2012): Long-term efficacy, tolerability, and safety of nalmefene in patients with alcohol dependence. In: *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 36. Jg., S. 138.

van den Brink, W./ Sørensen, P./ Torup, L./ Mann, K./ Gual, A. (2013): Long-term efficacy of nalmefene as-needed in alcohol dependent patients with high drinking risk levels: Results of a subgroup analysis. In: *European Psychiatry* 28. Jg.

van den Brink, W./Sørensen, P./Torup, L./Mann, K./Gual, A./for the SENSE Study Group (2014): Long-term efficacy, tolerability and safety of nalmefene as-needed in patients with alcohol dependence: A 1-year, randomised controlled study. In: *Journal of psychopharmacology* (Oxford, England), published online 26 March 2014

Studie CPH-101-0801

Karhuvaara, S./Simojoki, K./Virta, A./Rosberg, M./Loeyttyniemi, E./Nurminen, T./Kallio, A./Maekelae, R. (2007): Targeted nalmefene with simple medical management in the treatment of heavy drinkers: a randomized double-blind placebo-controlled multicenter study. In: *Alcoholism, clinical and experimental research*, 31. Jg. H. 7, S. 1179-1187.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
12014A	Clinicaltrials.gov NCT00811720	ja	ja	abgeschlossen
12023A	Clinicaltrials.gov NCT00812461	ja	ja	abgeschlossen
12013A	Clinicaltrials.gov NCT00811941	ja	ja	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information in Tabelle 4-7 hat den Stand vom 15.06.2014.

Die Suche in den Studienregistern ergab in den verschiedenen Datenbanken eine Gesamttrefferzahl von 17 für das zu bewertende Arzneimittel Nalmefen. Davon konnten 13 Studienregistereinträge als relevant identifiziert werden und den drei in Tabelle 4-7 gelisteten Studien zugeordnet werden. Duplikate wurden händisch eliminiert. Von den verbleibenden vier ausgeschlossenen Studienregistereinträgen wurde ein Duplikat

händisch eliminiert. Die verbleibenden drei Studien sind in Anhang 4-D1 unter Nennung der Ausschlussgründe aufgelistet.

Ein Studienregistereintrag für die in die Meta-Analyse eingeschlossene Studie CPH-101-0801 wurde nicht gefunden.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 0) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Placebokontrolliert						
12014A	ja	ja	nein	ja [Lundbeck 2011a] [Lundbeck 2012] [Lundbeck 2014a] [Lundbeck 2014c] [Lundbeck 2014e]	ja [Clinicaltrials.gov NCT00811720]	nein
12023A	ja	ja	nein	Ja [Lundbeck 2011b] [Lundbeck 2012] [Lundbeck 2014a] [Lundbeck 2014c] [Lundbeck 2014e]	ja [Clinicaltrials.gov NCT00812461]	nein
12013A*	ja	ja	nein	Ja [Lundbeck 2011c] [Lundbeck 2012] [Lundbeck 2014a] [Lundbeck 2014c] [Lundbeck 2014e]	ja [Clinicaltrials.gov NCT00811941]	ja [van den Brink 2014]
CPH-101-0801**	ja	nein	ja	ja [Biotie 2004]	nein	nein

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
				[Lundbeck 2013] [Lundbeck 2014c] [Lundbeck 2014e]		
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
keine						

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>* Daten zur Wirksamkeit nach 12 und 24 Wochen sowie die Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse zum Studienende</p> <p>** Anpassung der Dosierung von 20 mg/Tag Nalmefen auf 40 mg/Tag bzw. 10 mg/Tag möglich; durchschnittliche Dosierung betrug 19,7 mg bzw. 24,8 mg in der Nalmefen- bzw. Placebo-Gruppe.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Im Rahmen des Zulassungsprozesses wurde die Zielpopulation auf Patienten mit einem Alkoholkonsum auf hohem bis sehr hohem Risikoniveau gemäß WHO begrenzt. Die im Weiteren dargestellten Informationen und Ergebnisse beziehen sich daher ausschließlich auf die Zielpopulation von Nalmefen gemäß Zulassung (siehe Abschnitt 4.2.1).

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
12014A	RCT, doppelblind, parallel	Ambulante erwachsene Patienten ≥ 18 Jahre, Alkoholabhängigkeit nach DSM-IV-TR, ≥ 6 HDDs, ≥ hohes DRL, ≤ 14 aufeinander- folgende abstinenten Tage	Nalmefen 20 mg (n= 180) Placebo (n= 170) bei Bedarf, max. 1 Tablette/Tag + Kategorie 2	Behandlung: 24 Wochen, Run-out: 4 Wochen, Safety Follow-up: 4 Wochen	Europa (Deutschland, Finnland, Österreich, Schweden) 12/2008 – 10/2010	Prim. EP: HDD, TAC Sek. EP: RSDRL, CGI-S, CGI-I Response (TAC, RLDRL, CGI), NDD, ADS, DrInC-2R, GGT, ALT, MCV, CDT, SF36, EQ-5D utility index, VAS, RUMQ, BMRCQ, UE
12023A	RCT, doppelblind, parallel	Ambulante erwachsene Patienten ≥ 18 Jahre, Alkoholabhängigkeit nach DSM-IV-TR, ≥ 6 HDDs, ≥ hohes DRL, ≤ 14 aufeinander- folgende abstinenten Tage	Nalmefen 20 mg (n= 155) Placebo (n= 162) bei Bedarf, max. 1 Tablette/Tag + Kategorie 2	Behandlung: 24 Wochen, Run-out: 4 Wochen, Safety Follow-up: 4 Wochen	Europa (Belgien, Frankreich, Tschechien, Italien, Polen, Portugal, Spanien) 3/2009 – 3/2011	Prim. EP: HDD, TAC Sek. EP: RSDRL, CGI-S, CGI-I Response (TAC, RLDRL, CGI), NDD, ADS, DrInC-2R, GGT, ALT, MCV, CDT, SF36, EQ-5D utility index, VAS, RUMQ,

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

						BMRCQ, UE
12013A	RCT, doppelblind, parallel	Ambulante erwachsene Patienten ≥ 18 Jahre, Alkoholabhängigkeit nach DSM-IV-TR, ≥ 6 HDDs, \geq hohes DRL, ≤ 14 aufeinanderfolgende abstinente Tage;	Nalmefen 20 mg (n= 145) Placebo (n= 42) bei Bedarf, max. 1 Tablette/Tag + Kategorie 2	Behandlung: 52 Wochen, Safety Follow-up: 4 Wochen	Europa (Tschechien, Estland, Ungarn, Lettland, Litauen, Polen, Russland, Slowakei, Ukraine, Großbritannien) 3/2009 – 11/2010	Prim. EP: Sicherheit und Verträglichkeit (UE, Vital-, Laborparameter, BMI, EKG, POMS) Co-prim. EP: HDD, TAC Sek. EP: RSDRL, CGI-S, CGI-I, Response (TAC, RLDRL, CGI), NDD, DrInC-2R, GGT, ALT, MCV, CDT, SF36, EQ-5D utility index, VAS, RUMQ, BMRCQ
CPH-101-0801	RCT, doppelblind, parallel	Ambulante erwachsene Patienten ≥ 18 Jahre, häufig Konsum großer Alkoholmengen oder über längeren Zeitraum als beabsichtigt, ständiges Bedürfnis nach Alkohol oder erfolglose Versuche einer Trinkkontrolle, ≥ 18 HDDs, ≤ 14 aufeinander-	Nalmefen 20 mg (Anpassung an 40 bzw. 10 mg/Tag möglich) (n= 102) Placebo (n= 75) bei Bedarf, max. 1 Tablette/Tag + Kategorie 2	Behandlung: 28 Wochen, Run-out: 24 Wochen	Europa (Finnland) 12/2001 – 6/2003	Prim. EP: HDD Sek. EP: HazDD, VHDD, DA, DpW, DpDD, ADS DrInC, OCDS, CGI GGT, ALT, MCV, CDT,

folgende abstinenten Tage
<u>Daten basieren auf Zielpopulation</u> <u>Kategorie 2</u> 12014A, 12023A, 12013A: Psychosoziales Programm BRENDA CPH-101-0801: nach BRENDA adaptierte Elemente einer psychosozialen Intervention Quellen: 12014A – Lundbeck 2011a, Lundbeck 2012; 12023A – Lundbeck 2011b, Lundbeck 2012; 12013A – Lundbeck 2011c, Lundbeck 2012; CPH-101-0801 – Biotie 2004, Lundbeck 2013

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Nalmefen	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
12014A	Nalmefen 20 mg bei Bedarf, max. 1 Tablette/Tag	Placebo bei Bedarf, max. 1 Tablette/Tag	Run-out: 4 Wochen, doppelblind, bei Bedarf, Nalmefen-Gruppe: erneute Randomisierung (1:1) auf Nalmefen oder Placebo, Placebo-Gruppe: Weiterführung der bisherigen Placebo-Medikation Safety Follow-up: 4 Wochen
12023A	Nalmefen 20 mg bei Bedarf, max. 1 Tablette/Tag	Placebo bei Bedarf, max. 1 Tablette/Tag	Run-out: 4 Wochen, doppelblind, bei Bedarf, Nalmefen-Gruppe: erneute Randomisierung (1:1) auf Nalmefen oder Placebo, Placebo-Gruppe: Weiterführung der bisherigen Placebo-Medikation Safety Follow-up: 4 Wochen
12013A	Nalmefen 20 mg bei Bedarf, max. 1 Tablette/Tag	Placebo bei Bedarf, max. 1 Tablette/Tag	Safety Follow-up: 4 Wochen
CPH-101-0801	Nalmefen 20 mg (Anpassung an 40 bzw. 10 mg/Tag möglich) bei Bedarf, max. 1 Tablette/Tag	Placebo bei Bedarf, max. 1 Tablette/Tag	Run-out: 24 Wochen, optional nur für Nalmefen-Responder, doppelblind Nalmefen oder Placebo

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w /m (%)	Kaukasier / Andere (%)	Beginn des Problemtrinkens (Alter)
12014A					
Nalmefen 20 mg	180	50,9	36,7 / 63,3	100,0 / 0,0	37,9
Placebo	170	52,9	38,2 / 61,8	100,0 / 0,0	38,4
12023A					
Nalmefen 20 mg	155	45,4	29,7 / 70,3	98,7 / 1,3	32,8
Placebo	162	44,1	31,5 / 68,5	98,1 / 1,9	31,6

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w / m (%)	Kaukasier / Andere (%)	Beginn des Problemtrinkens (Alter)
12013A					
Nalmefen 20 mg	145	46,2	22,1 / 77,9	100,0 / 0,0	35,1
Placebo	42	46,2	23,8 / 76,2	100,0 / 0,0	35,2
CPH-101-0801					
Nalmefen 20 mg (10/40 mg)	102	48,6	25,5 / 74,5	100,0 / 0,0	36,6
Placebo	75	47,9	22,7 / 77,3	100,0 / 0,0	33,9
Daten basierend auf Zielpopulation (APRS)					
Quellen: 12014A, 12023A – Lundbeck 2012; 12013A – van den Brink 2014; CPH-101-0801 – Lundbeck 2013					

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Lundbeck-Studien (12014A, 12023A, 12013A)

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Nalmefen bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit wurde in verschiedenen Studien untersucht. Lundbeck hat drei randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studien durchgeführt: zwei Studien mit einer Dauer von 24 Wochen (12014A, 12023A) und eine Studie mit einer Dauer von 1 Jahr (12013A).

Die drei Studien wurden gemäß den Richtlinien der Deklaration von Helsinki, der ICH Guideline zur Guten Klinischen Praxis und der EMA Guideline zur Durchführung von Studien zur Alkoholabhängigkeit geplant und durchgeführt (WMA 2013, ICH 1996, EMA 2010). Statistische Analysen und Berichte wurden gemäß relevanter ICH Guidelines vorgenommen (ICH 1998, ICH 1995). Für jede Studie wurde vor der Entblindung ein statistischer Analyseplan verfasst.

Die Studien 12014A und 12023A waren primär Wirksamkeitsstudien mit identischem Design, während die 12013A Studie primär gemäß ICH E1 Guideline geplant wurde, um Langzeit-Sicherheitsdaten zu sammeln. Als sekundäres Ziel sollten auch Langzeit-Wirksamkeitsdaten nach 24 Wochen und nach 1 Jahr erhoben werden.

In allen drei Studien wurden ausschließlich erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit einer Alkoholabhängigkeit gemäß DSM-IV-TRTM eingeschlossen. Es wurde den Patienten vor Einschluss in die Studie weitere Behandlungsmöglichkeiten aufgezeigt. Die eingeschlossenen Patienten entschieden sich aktiv für eine medikamentöse Therapie. Nalmefen in einer fixen Nalmefen (Selincro[®])

Dosis von 20 mg oder Placebo wurden nach Bedarf eingenommen. Die Patienten wurden angehalten an jedem Tag, an dem ein Risiko wahrgenommen wurde, Alkohol zu trinken, möglichst 1 bis 2 Stunden vor dem voraussichtlichen Zeitpunkt des Alkoholkonsums maximal eine Tablette einzunehmen. Wenn die Patienten bereits begonnen hatten, Alkohol zu trinken, ohne die Studienmedikation eingenommen zu haben, sollte sobald wie möglich eine Tablette eingenommen werden. Ohne ein vorhandenes Trinkrisiko sollte keine Studienmedikation eingenommen werden.

Um die vor Studienbeginn konsumierte Menge (in Gramm Ethanol/Tag) an Alkohol zu erfassen, wurde die sog. Timeline Followback (TLFB)-Methode angewandt (Sobell 1992). Es wurde das Trinkverhalten in den 28 Tagen vor dem Screening nachverfolgt. Anhand der TLFB Daten konnte das Trink-Risikoniveau eines jeden einzelnen Patienten zum Zeitpunkt des Screenings bestimmt werden. Die Einteilung in die verschiedenen Trink-Risikoniveaus wurde nach den Risiko-Kategorien für Gesundheitsprobleme der WHO vorgenommen (WHO 2000).

Tabelle 4-12: Risikokategorien gemäß WHO Definition für Alkoholkonsum pro Tag (EMA 2010)

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	1 bis 20 g
mittleres Risiko	41 bis 60 g	21 bis 40 g
hohes Risiko	61 bis 100 g	41 bis 60 g
sehr hohes Risiko	100+ g	60+ g
WHO-Kriterien für chronischen Schaden		
geringes Risiko	1 bis 40 g	1 bis 20 g
mittleres Risiko	41 bis 60 g	21 bis 40 g
hohes Risiko	61+ g	41+ g

Begleitend zur Nalmefen bzw. Placebo-Gabe erhielten alle Patienten eine motivierende und auf Therapieadhärenz zielende psychosoziale Unterstützung (BRENDA). BRENDA wurde für die kombinierte Anwendung einer pharmakotherapeutischen Suchttherapie entwickelt, um die Therapieadhärenz zu unterstützen (Volpicelli et al. 2001; Starosta et al. 2006). BRENDA ermutigt den Patienten zur Zusammenarbeit zwischen Arzt und Patient, um so die Einhaltung der medikamentösen Behandlung zu stärken. BRENDA wurde zu jedem Studienbesuch durch geschultes medizinisches Personal (Arzt, Psychologe, Arzthelfer, Pflegepersonal) nach Anleitung angewendet.

Die Dauer der Intervention durfte 15-30 Minuten nicht überschreiten (Ausnahme: Erste Beratung zur Beginn der Studie mit 30-40 Minuten). BRENDA besteht aus 6 Komponenten:

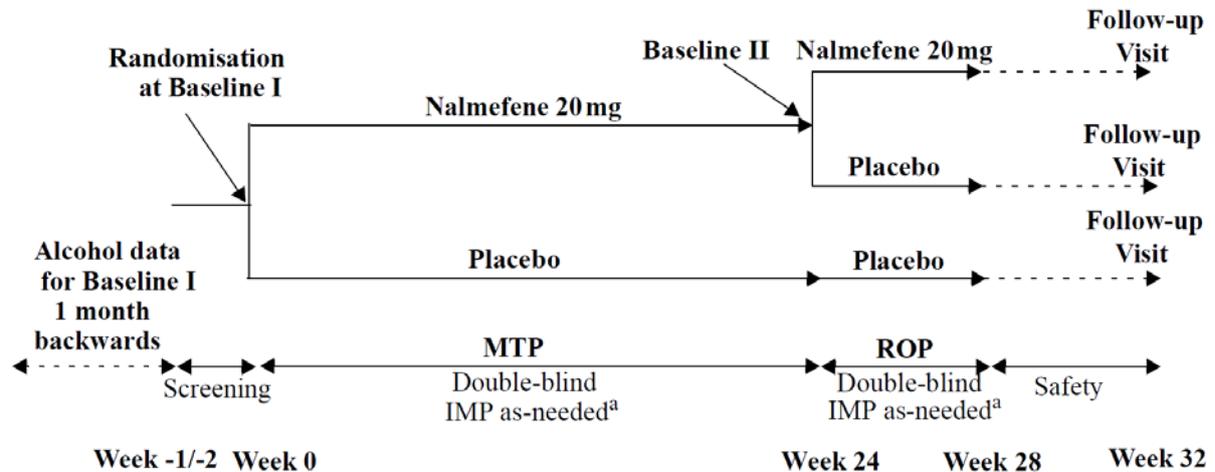
- Biopsychosoziale Einschätzung
- Mitteilung der Einschätzung an den Patienten
- Empathisches Verständnis für die Situation des Patienten
- Gemeinsames Erarbeiten der Bedürfnisse des Patienten
- Direkter Rat an den Patienten, wie die Bedürfnisse erfüllt werden können
- Beurteilung der Reaktion des Patienten auf den Rat und, wenn erforderlich, Anpassung an die beste Behandlung

BRENDA war die einzige psychosoziale Intervention, die während der Studie erlaubt war.

12014A und 12023A

Primäres Ziel der Studien 12014A und 12023A war es, die Wirksamkeit von Nalmefen 20 mg bei Bedarf im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit über einen Zeitraum von 24 Wochen zu untersuchen.

Das Design der Studien 12014A und 12023A ist identisch (siehe Abbildung 4-3). 1-2 Wochen nach dem Screening wurden die Patienten in einem 1:1 Verhältnis für 24 Wochen auf die beiden Behandlungsarme Nalmefen (20 mg) oder Placebo randomisiert. Die Einnahme der Studienmedikation erfolgte bei Bedarf. An die 24-wöchige Hauptbehandlungsphase schloss sich eine 4-wöchige Auslaufphase an. Die Patienten im Nalmefen-Arm wurden erneut im Verhältnis 1:1 auf Nalmefen (20 mg) oder Placebo randomisiert, während die Patienten im initialen Placebo-Arm weiterhin Placebo erhielten. Auch hier erfolgte eine bedarfsweise Einnahme. Vier Wochen nach Abschluss der Auslaufphase oder nach Abbruch der Studie, wurde ein Safety-Follow-up Visit durchgeführt. Als Baseline der Hauptbehandlungsphase wurden die 4 Wochen vor dem Screening definiert. Als Baseline der Auslaufphase wurden die 4 Wochen vor der Auslaufphase definiert.



a BRENDA psychosocial programme provided at Weeks 0, 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, and 28.

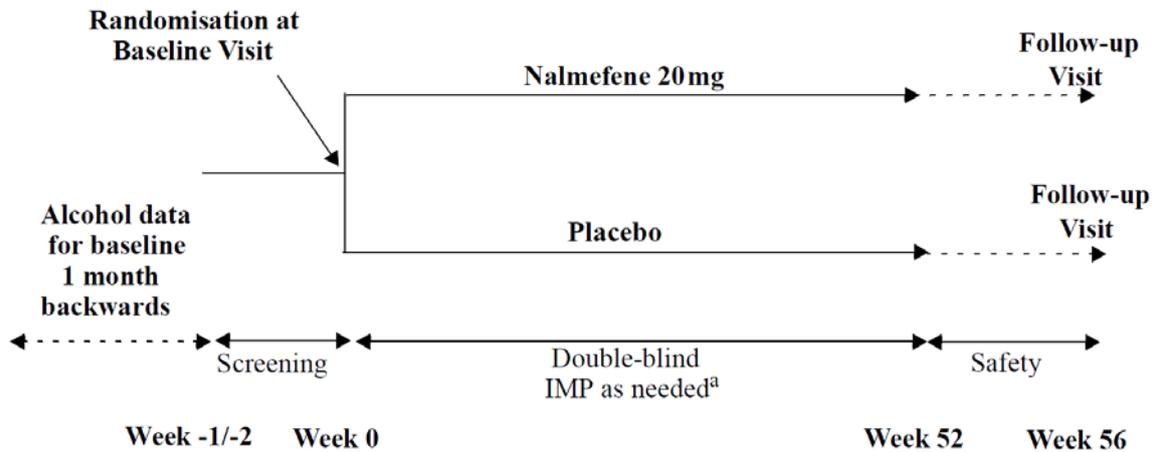
Abbildung 4-3: Design der Studien 12014A und 12023A

Als primäre Endpunkte wurden gemäß EMA Guideline die Veränderung der Anzahl der schweren Trinktage (*Heavy Drinking Day*; HDD) und die Gesamtmenge des täglichen Alkoholkonsums (*Total Alcohol Consumption*; TAC) von Baseline bis Woche 24 erhoben. Ein schwerer Trinktag (HDD) war gemäß WHO definiert als ein Tag mit einem Alkoholkonsum von ≥ 60 g Alkohol bei Männern, bzw. ≥ 40 g Alkohol bei Frauen (WHO 2004). TAC war definiert als die mittlere tägliche Alkoholmenge (in g/Tag), die innerhalb eines Monats (28 Tage) getrunken wurde. Sekundäre Endpunkte sind in Tabelle 4-14 aufgeführt.

12013A

Primäres Ziel der 12013A Studie war die Evaluierung der Sicherheit und Verträglichkeit von Nalmefen 20 mg bei Bedarf im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit über einen Zeitraum von 52 Wochen. Co-primäres Ziel war die Evaluierung der Wirksamkeit von Nalmefen 20 mg im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit bei Bedarf eingenommen in den Endpunkten HDD und TAC nach 24 Wochen. Sekundäre Endpunkte sind in Tabelle 4-14 aufgeführt.

In der Studie wurden die Patienten 1-2 Wochen nach dem Screening im Verhältnis 3:1 für 52 Wochen auf die beiden Behandlungsarme Nalmefen (20 mg) oder Placebo randomisiert. Die Einnahme der Studienmedikation erfolgte bei Bedarf. Vier Wochen nach Abschluss oder Abbruch der Studie, wurde ein Safety-Follow-up Visit durchgeführt (siehe Abbildung 4-4).



a BRENDA psychosocial programme provided at Weeks 0, 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, and 52.

Abbildung 4-4: Design der Studie 12013A

Biotie Therapies Corp. Studie

CPH-101-0801

Das Ziel der Studie war die Wirksamkeit und Sicherheit von Nalmefen als Bedarfsmedikation in der Reduktion des problematischen schweren Trinkens zu untersuchen. Mehr als 90 % der Patienten erfüllten die Kriterien einer Alkoholabhängigkeit nach DSM-IV. Es durfte weder eine sofortige Abstinenz noch eine Entgiftung indiziert sein.

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie. Die eingeschlossenen Patienten (≥ 18 Jahre) hatten Schwierigkeiten ihren Alkoholkonsum zu kontrollieren, tranken Alkohol häufig und in größeren Mengen oder über einen längeren Zeitraum, als sie wollten. Sie wurden in einem Verhältnis von 3:2 auf die Behandlungsarme Nalmefen 20 mg (ab der 3. Woche war eine Erhöhung auf 40 mg bzw. eine Erniedrigung auf 10 mg erlaubt) oder Placebo bei Bedarf randomisiert. Die Behandlungsdauer betrug 28 Wochen. Nach 28 Wochen schloss sich für die Patienten im Nalmefen-Arm, welche auf die Behandlung mit Nalmefen ansprachen, eine 24-wöchige Extensionsphase an. Diese Patienten erhielten entweder weiterhin Nalmefen oder wurden auf Placebo umgestellt. Die Studienteilnehmer erhielten als begleitende psychosoziale Unterstützung einige Elemente aus BRENDA. Abstinenz wurde nicht als Behandlungsziel formuliert. Primärer Endpunkt war die Anzahl der schweren Trinktage (HDD). Sekundäre Endpunkte sind in Tabelle 4-14 aufgeführt.

Alle vier relevanten Nalmefen-Studien untersuchten die Wirksamkeit von Nalmefen in der Reduktion des Alkoholkonsums bei alkoholabhängigen Patienten. Die Studien 12014A und 12023A und CPH-101-0801 hatten eine Behandlungsdauer von 24 bzw. 28 Wochen, während die Studie 12013A eine Behandlungsdauer von 52 Wochen hatte. In allen Studien wurde

zusätzlich eine unterstützende psychosoziale Therapie durchgeführt. Die Studien wurden randomisiert, kontrolliert, doppelblind und parallel durchgeführt. Alle Studien wurden in Europa und überwiegend (<98%) an Kaukasiern durchgeführt.

Alle Studien untersuchten als aktive Substanz Nalmefen und waren placebo-kontrolliert. Die Nalmefen-Dosis betrug 20 mg/Tag bei Bedarf; in Studie CPH-101-0801 war eine Anpassung der Dosierung von 20 mg/Tag Nalmefen auf 40 mg/Tag bzw. 10 mg/Tag möglich. Die durchschnittliche Dosierung betrug 19,7 mg bzw. 24,8 mg in der Nalmefen- bzw. Placebo-Gruppe. Die Patientenpopulation bestand aus ambulanten, erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) beider Geschlechter. Das Verhältnis Männer zu Frauen war in den vier Studien in etwa gleich.

Bezüglich Patienten, Interventionen, Kontrollgruppen, Endpunkten und Studientyp sind die Studien somit insgesamt gut vergleichbar.

Auf Basis der aktuell für Deutschland verfügbaren epidemiologischen Daten aus dem Jahr 2012 liegt die Jahresprävalenz einer Alkoholabhängigkeit in der Altersgruppe 18-64 Jahren bei 3,4%. Dabei liegt die Jahresprävalenz bei Männern mit 4,8% deutlich höher als bei Frauen mit 2,0%. In der Bevölkerungsgruppe der über 64-Jährigen ist die Jahresprävalenz mit 0,72% deutlich niedriger (Männer 1,08%; Frauen 0,64%).

Ca. 25% der Alkoholabhängigen in Deutschland weisen einen Alkoholkonsum auf einem mindestens hohen Risikoniveau gemäß der Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) (Frauen ≥ 40 g/Tag; Männer ≥ 60 g/Tag) auf. Von diesen Alkoholabhängigen mit mindestens hohem Risikoniveau sind ca. 75% Männer.

Der überwiegende Anteil der alkoholabhängigen Patienten in Deutschland befindet sich in der ambulanten Versorgung. Lediglich 10% bis 13% der ambulant diagnostizierten Alkoholabhängigen werden im Sinne der Abstinenztherapie stationär oder teilstationär behandelt. (siehe Abschnitt 3.2.3)

Insofern spiegeln Geschlecht und Alter der in den Studien untersuchten Patienten die Verbreitung der Erkrankung in Deutschland wieder. Der Patientenstatus (ambulant), der in den Studien untersuchten Patienten, entspricht der Diagnostik und Behandlungssituation der Erkrankung in Deutschland. Des Weiteren wurde in allen Nalmefen-Studien die Pharmakotherapie von einer psychosozialen Therapie begleitet. Dies entspricht dem Zulassungsstatus von Nalmefen in Deutschland.

Eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist daher gegeben.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
12014A	ja	Ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
12023A	ja	Ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
12013A	ja	Ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
CPH-101-0801	ja	Ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

12014A

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrische Phase III Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat computergeneriert mit einem 4-Ziffern-Code erzeugt. Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt durchgeführt. Als doppelblinde Studie waren sowohl Patient als auch Behandler verblindet. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten erfolgte planmäßig und wie vorab definiert. Es hat sich kein Anhalt für sonstige Punkte ergeben, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotential der Studie 12014A wird demnach als niedrig eingestuft.

12023A

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrische Phase III Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat computergeneriert mit einem 4-Ziffern-Code erzeugt. Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt durchgeführt. Als doppelblinde Studie waren sowohl Patient als auch Behandler verblindet. Die Erhebung und

Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten erfolgte planmäßig und wie vorab definiert. Es hat sich kein Anhalt für sonstige Punkte ergeben, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotential der Studie 12023A wird demnach als niedrig eingestuft.

12013A

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrische Phase III Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat computergeneriert mit einem 4-Ziffern-Code erzeugt. Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt durchgeführt. Als doppelblinde Studie waren sowohl Patient als auch Behandler verblindet. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten erfolgte planmäßig und wie vorab definiert. Es hat sich kein Anhalt für sonstige Punkte ergeben, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotential der Studie 12013A wird demnach als niedrig eingestuft.

CPH-101-0801

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrische Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat mit der Anwendung PROC PLAN der Software SAS Release 8.01 TS Level 01M0 erzeugt. Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt durchgeführt. Als doppelblinde Studie waren sowohl Patient als auch Behandler verblindet. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten erfolgte planmäßig und wie vorab definiert. Es hat sich kein Anhalt für sonstige Punkte ergeben, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotential der Studie CPH-101-801 wird demnach als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Trinkhäufigkeit	Trinkmenge	Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge)	Gammaglutamyltransferase (GGT)	Alaninaminotransferase (ALT)	Kohlenhydratdefizientes Transferrin (CDT)	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse *
12014A	ja	Ja	ja	ja	ja	ja	ja
12023A	ja	Ja	ja	ja	ja	ja	ja
12013A	ja	Ja	ja	ja	ja	ja	ja
CPH-101-0801	ja	Ja	ja	ja	ja	ja	ja
* Auswertung nicht nach 12 Wochen							

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

4.3.1.3.1.1 Trinkhäufigkeit – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-15: Operationalisierung für den Endpunkt Trinkhäufigkeit

Studie	Operationalisierung
12014A	<p>HDD/Monat (<i>Heavy Drinking Day</i>)</p> <p>HDDs werden anhand der konsumierten Alkoholmenge pro Tag festgelegt. Als HDDs wurden die Tage definiert, an denen die tägliche konsumierte Alkoholmenge für Männer bei 60 g oder mehr und für Frauen bei 40 g oder mehr liegt.</p> <p>Zur Ermittlung wurde die Timeline Follow-Back Methode (Sobell et al. 1992) verwendet, die bei jeder Studienvisite erfasst wurde.</p> <p>Die Änderungen der monatlichen Anzahl von HDDs im Vergleich zur Baseline 1 wurde mittels dem Model MMRM (<i>Mixed Model Repeated Measures</i>) unter Verwendung von beobachteten Fällen (OC = <i>Observed Cases</i>) analysiert.</p>
12023A	<p>HDD/Monat (<i>Heavy Drinking Day</i>)</p> <p>HDDs werden anhand der konsumierten Alkoholmenge pro Tag festgelegt. Als HDDs wurden die Tage definiert, an denen die tägliche konsumierte Alkoholmenge für Männer bei 60 g oder mehr und für Frauen bei 40 g oder mehr liegt.</p> <p>Zur Ermittlung wurde die Timeline Follow-Back Methode (Sobell et al. 1992) verwendet, die bei jeder Studienvisite erfasst wurde.</p> <p>Die Änderungen der monatlichen Anzahl von HDDs im Vergleich zur Baseline 1 wurde mittels dem Model MMRM (<i>Mixed Model Repeated Measures</i>) unter Verwendung von beobachteten Fällen (OC=<i>Observed Cases</i>) analysiert.</p>
12013A	<p>HDD/Monat (<i>Heavy Drinking Day</i>)</p> <p>HDDs werden anhand der konsumierten Alkoholmenge pro Tag festgelegt. Als HDDs wurden die Tage definiert, an denen die tägliche konsumierte Alkoholmenge für Männer bei 60 g oder mehr und für Frauen bei 40 g oder mehr liegt.</p> <p>Zur Ermittlung wurde die Timeline Follow-Back Methode (Sobell et al. 1992) verwendet, die bei jeder Studienvisite erfasst wurde.</p> <p>Die Änderungen der monatlichen Anzahl der HDDs ab Baseline wurden mittels MMRM-Model unter Verwendung von beobachteten Fällen (OC) analysiert.</p>
CPH-101-0801	<p>HDD/Monat (<i>Heavy Drinking Day</i>)</p> <p>HDDs werden anhand der konsumierten Alkoholmenge pro Tag festgelegt. Als HDDs wurden die Tage definiert, an denen die tägliche konsumierte Alkoholmenge für Männer bei 5 oder mehr Standardgetränken und für Frauen bei 4 oder mehr Standardgetränken liegt. Es wurde geschätzt, dass ein Standardgetränk 12 g Ethanol enthält, obwohl die Art und die Marke der alkoholischen Getränke zu einem Range von 10-14 g Ethanol pro Standardgetränk führte.</p> <p>Zur Ermittlung wurde die Timeline Follow-Back Methode (Sobell et al. 1992) verwendet, die bei jeder Studienvisite erfasst wurde.</p> <p>Zur Ermittlung der monatlichen Anzahl der HDDs wurde ein linear gemischtes Model verwendet. Das Model wurde mittels wiederholender Messungen von Varianzanalysen analysiert.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Trinkhäufigkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
12014A	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig
12023A	niedrig	Ja	Ja	ja	ja	niedrig
12013A	niedrig	Ja	Ja	ja	ja	niedrig
CPH-101-0801	niedrig	Ja	ja	ja	ja	Niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

12014A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips erfordert ein lückenloses follow-up aller randomisierten Patienten zu den Studienendpunkten. In der Realität ist dieses Ideal nur schwer zu erreichen. Die ICH E9 Guideline empfiehlt demnach das *Full Analysis Set* (FAS) als geeignetes Analyse Kollektiv, falls das ITT-Prinzip nicht erfüllt werden kann. Es beschreibt jenes Analyse-Set, welches so vollständig wie möglich und so nah wie möglich an dem ITT-Ideal ist. Die Analyse des FAS stellt eine konservative Strategie dar. Sie spiegelt zudem meist Wirksamkeits-Effekte wider, wie sie in der Praxis zu erwarten sind (ICH 1998). Daher wird in allen relevanten Studien die Analyse der Endpunkte anhand des FAS dem ITT-Prinzip als ebenbürtig erachtet. Demnach wurde gemäß ICH E9 Guideline das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Trinkhäufigkeit“ der Studie 12014A wird als „niedrig“ eingestuft.

12023A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Kapitel 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Trinkhäufigkeit“ der Studie 12023A wird als „niedrig“ eingestuft.

12013A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Trinkhäufigkeit“ der Studie 12013A wird als „niedrig“ eingestuft.

CPH-101-0801

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Trinkhäufigkeit“ der Studie CPH-101-0801 wird als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Trinkhäufigkeit (HDD) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-17: Ergebnisse für den Endpunkt Trinkhäufigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, FAS, MMRM) – 24 Wochen

Studie	Baseline n	Baseline Mittelwert HDD/Monat ± SD	Woche 24 n	Woche 24 Mittelwert HDD/Monat ± SD	Adjustierte Änderung in Woche 24 zu Baseline Mittelwert HDD/Monat ± SE	Reduktion Anzahl Differenz HDD/Monat NMF vs. PBO ± SE [95 % KI] p-Wert
12014A						
Nalmefen	171	22,95 ± 5,9	85	9,3 ± 8,3	-11,64 ± 1,0	-3,68 ± 1,10
Placebo	167	23,14 ± 5,4	114	14,0 ± 9,4	-7,96 ± 0,95	[-5,86; -1,51] p = 0,0010
12023A						
Nalmefen	148	22,71 ± 6,0	103	10,0 ± 9,9	-12,88 ± 0,93	-2,66 ± 1,18
Placebo	155	21,63 ± 6,4	111	12,0 ± 10,2	-10,22 ± 0,94	[-4,98; -0,33] p = 0,0253
12013A						
Nalmefen	141	19,14 ± 6,3	102	7,9 ± 8,1	-9,88 ± 0,89	-2,64 ± 1,46
Placebo	42	18,56 ± 6,4	32	11,6 ± 9,8	-7,24 ± 1,37	[-5,52; 0,23] p = 0,0714
CPH-101-0801*						
Nalmefen	96	19,80 ± 6,39	62	11,7 ± 8,0	-8,47 ± 1,04	-3,45 ± 1,36
Placebo	70	20,50 ± 5,87	44	16,8 ± 8,8	-5,02 ± 1,17	[-6,13; -0,76] p = 0,0123
Baseline Daten basieren auf FAS, OC						
SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo						
NMF: Nalmefen, PBO: Placebo, n: Anzahl der Patienten						
HDD: <i>Heavy Drinking Days</i>						
FAS: <i>Full Analysis Set</i> , MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i> , OC: <i>Observed Cases</i>						
* Datenerhebung zu Therapieende in Woche 28						
Quellen: 12014A, 12023A, 12013A – Lundbeck 2012, Lundbeck 2014e; CPH-101-0801 – Lundbeck 2013, Lundbeck 2014e						

Die Baseline Werte der schweren Trinktage (HDD/Monat) waren zwischen den Behandlungsarmen Nalmefen und Placebo in allen vier Studien vergleichbar. In allen vier Studien verringerte sich nach 24 Wochen bzw. 28 Wochen (CPH-101-0801) Behandlung die

Anzahl der schweren Trinktage sowohl in der Nalmefen-Gruppe als auch in der Placebo-Gruppe. Die Studien 12014A, 12023A und CPH-101-0801 zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Placebo im Endpunkt Trinkhäufigkeit gemessen mittels HDD/Monat. Die Studie 12013A zeigt einen numerischen Vorteil von Nalmefen gegenüber Placebo.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Studien 12014A, 12023A, 12013A und CPH-101-0801 sind aufgrund des ähnlichen Studiendesigns und der ähnlichen Fragestellung vergleichbar. Es liegt keine Heterogenität der Studienergebnisse vor ($p=0.916$; $I^2=0,0\%$). Die Studienergebnisse sind daher für eine metaanalytische Auswertung geeignet. Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Zum einen sind die Patienteneigenschaften (Geschlecht, Alter) und der Patientenstatus (ambulant), der in den Studien untersuchten Patienten, vergleichbar mit dem deutschen Versorgungskontext. Zum anderen wurde in allen Nalmefen-Studien die Pharmakotherapie von einer psychosozialen Therapie begleitet, was dem Zulassungsstatus von Nalmefen in Deutschland entspricht.

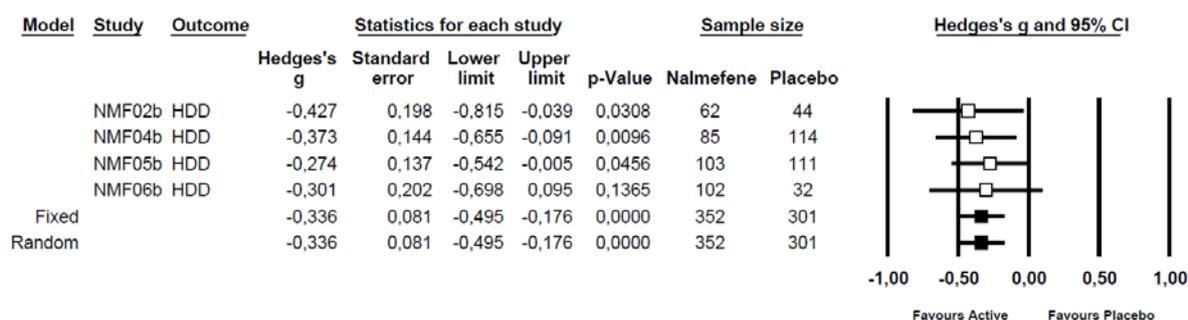


Abbildung 4-5: Meta-Analyse für den Endpunkt Trinkhäufigkeit aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Placebo ($I^2=0,0\%$, $p=0,916$) – 24 Wochen
[NMF02b = CPH-101-0801; NMF04b = 12014A; NMF05b = 12023A; NMF06b = 12013A]

Der Gesamtschätzer (*Random Effect Model*) für den Endpunkt Trinkhäufigkeit zeigt nach 24 Wochen bei homogener Datenlage eine statistisch signifikante Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Placebo ($p<0,001$).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Trinkhäufigkeit (HDD) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt Trinkhäufigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, FAS, MMRM) –12 Wochen

Studie	Baseline n	Baseline Mittelwert HDD/Monat ± SD	Woche 12 n	Woche 12 Mittelwert HDD/Monat ± SD	Adjustierte Änderung in Woche 12 zu Baseline Mittelwert HDD/Monat ± SE	Reduktion Anzahl Differenz HDD/Monat NMF vs. PBO ± SE [95 % KI] p-Wert
12014A						
Nalmefen	171	22,95 ± 5,9	123	12,5 ± 8,8	-8,88 ± 0,94	-2,51 ± 0,99
Placebo	167	23,14 ± 5,4	140	15,4 ± 9,1	-6,37 ± 0,91	[-4,46; -0,57] p = 0,0116
12023A						
Nalmefen	148	22,71 ± 6,0	123	11,4 ± 10,6	-11,93 ± 0,90	-2,66 ± 1,13
Placebo	155	21,63 ± 6,4	128	13,3 ± 10,2	-9,27 ± 0,91	[-4,89; -0,43] p = 0,0193
12013A						
Nalmefen	141	19,14 ± 6,3	116	8,8 ± 8,0	-8,95 ± 0,85	-2,69 ± 1,34
Placebo	42	18,56 ± 6,4	35	12,3 ± 9,4	-6,26 ± 1,29	[-5,34; -0,03] p = 0,0471
CPH-101-0801						
Nalmefen	96	19,80 ± 6,39	77	11,9 ± 8,0	-7,51 ± 0,96	-2,95 ± 1,22
Placebo	70	20,50 ± 5,87	55	16,7 ± 7,1	-4,56 ± 1,08	[-5,36; -0,54] p = 0,0168
Baseline Daten basieren auf FAS, OC SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo NMF: Nalmefen, PBO: Placebo, n: Anzahl der Patienten HDD: <i>Heavy Drinking Days</i> FAS: <i>Full Analysis Set</i> , MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i> , OC: <i>Observed Cases</i> Quellen: 12014A, 12023A, 12013A – Lundbeck 2012, Lundbeck 2014e; CPH-101-0801 – Lundbeck 2013, Lundbeck 2014e						

Die Baseline Werte der schweren Trinktage (HDD/Monat) waren zwischen den Behandlungsarmen Nalmefen und Placebo in allen vier Studien vergleichbar. In allen vier Studien verringerte sich nach 12 Wochen Behandlung die Anzahl der schweren Trinktage sowohl in der Nalmefen-Gruppe als auch in der Placebo-Gruppe, wobei sich die Anzahl der

schweren Trinktage unter Nalmefen statistisch signifikant stärker verringerte als unter Placebo.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Studien 12014A, 12023A, 12013A und CPH-101-0801 sind aufgrund des ähnlichen Studiendesigns und der ähnlichen Fragestellung vergleichbar. Es liegt keine Heterogenität der Studienergebnisse vor ($p=0,952$; $I^2=0,0\%$). Die Studienergebnisse sind daher für eine metaanalytische Auswertung geeignet. Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Zum einen sind die Patienteneigenschaften (Geschlecht, Alter) und der Patientenstatus (ambulant), der in den Studien untersuchten Patienten, vergleichbar mit dem deutschen Versorgungskontext. Zum anderen wurde in allen Nalmefen-Studien die Pharmakotherapie von einer psychosozialen Therapie begleitet, was dem Zulassungsstatus von Nalmefen in Deutschland entspricht.

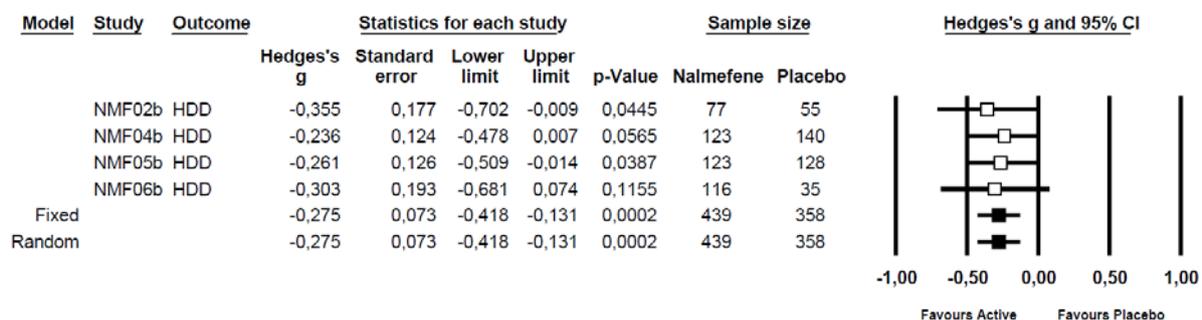


Abbildung 4-6: Meta-Analyse für den Endpunkt Trinkhäufigkeit aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Placebo ($I^2=0,0\%$, $p=0,952$) – 12 Wochen
[NMF02b = CPH-101-0801; NMF04b = 12014A; NMF05b = 12023A; NMF06b = 12013A]

Der Gesamtschätzer (*Random Effect Model*) für den Endpunkt Trinkhäufigkeit zeigt nach 12 Wochen bei homogener Datenlage eine statistisch signifikante Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Placebo ($p<0,001$).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Trinkmenge

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Operationalisierung für den Endpunkt Trinkmenge

Studie	Operationalisierung
12014A	<p>TAC (<i>Total Alcohol Consumption</i>)</p> <p>Gibt die mittlere tägliche konsumierte Alkoholmenge in g/Tag innerhalb eines Monats (28 Tage) an.</p> <p>Zur Ermittlung wurde die Timeline Follow-Back Methode (Sobell et al. 1992) verwendet, die bei jeder Studienvisite erfasst wurde.</p> <p>Die Änderungen von TAC im Vergleich zur Baseline 1 wurde mittels dem Model MMRM (<i>Mixed Model Repeated Measures</i>) unter Verwendung von beobachteten Fällen (OC = <i>Observed Cases</i>) analysiert.</p>
12023A	<p>TAC (<i>Total Alcohol Consumption</i>)</p> <p>Gibt die mittlere tägliche konsumierte Alkoholmenge in g/Tag innerhalb eines Monats (28 Tage) an.</p> <p>Zur Ermittlung wurde die Timeline Follow-Back Methode (Sobell et al. 1992) verwendet, die bei jeder Studienvisite erfasst wurde.</p> <p>Die Änderungen von TAC im Vergleich zur Baseline 1 wurde mittels dem Model MMRM unter Verwendung von beobachteten Fällen (OC = <i>Observed Cases</i>) analysiert.</p>
12013A	<p>TAC (<i>Total Alcohol Consumption</i>)</p> <p>Gibt die mittlere tägliche konsumierte Alkoholmenge in g/Tag innerhalb eines Monats (28 Tage) an.</p> <p>Zur Ermittlung wurde die Timeline Follow-Back Methode (Sobell et al. 1992) verwendet, die bei jeder Studienvisite erfasst wurde.</p> <p>Die Änderungen von TAC ab Baseline wurden mittels MMRM-Model (MMRM = <i>Mixed Model Repeated Measures</i>) unter Verwendung von beobachteten Fällen (OC= <i>Observed Cases</i>) analysiert.</p>
CPH-101-0801	<p>TAC (<i>Total Alcohol Consumption</i>)</p> <p>Gibt die mittlere tägliche konsumierte Alkoholmenge in g/Tag innerhalb eines Monats (28 Tage) an.</p> <p>Zur Ermittlung wurde die Timeline Follow-Back Methode (Sobell et al. 1992) verwendet, die bei jeder Studienvisite erfasst wurde.</p> <p>Die Änderungen von TAC ab Baseline wurden mittels MMRM-Model (MMRM = <i>Mixed Model Repeated Measures</i>) unter Verwendung von beobachteten Fällen (OC= <i>Observed Cases</i>) analysiert.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Trinkmenge in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
12014A	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig
12023A	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig
12013A	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig
CPH-101-0801	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

12014A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Trinkmenge“ der Studie 12014A wird als „niedrig“ bewertet.

12023A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Trinkmenge“ der Studie 12023A wird als „niedrig“ bewertet.

12013A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Trinkmenge“ der Studie 12013A wird als „niedrig“ bewertet.

CPH-101-0801

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Trinkmenge“ der Studie CPH-101-0801 wird als „niedrig“ bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Trinkmenge (TAC) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt Trinkmenge aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, FAS, MMRM) – 24 Wochen

Studie	Baseline n	Baseline Mittelwert TAC in g Alkohol/Tag ± SD	Woche 24 n	Woche 24 Mittelwert TAC in g Alkohol/Tag ± SD	Adjustierte Änderung in Woche 24 zu Baseline Mittelwert TAC in g Alkohol/Tag ± SE	Reduktion TAC in g Alkohol/Tag Differenz NMF vs. PBO ± SE [95 % KI] p-Wert
12014A						
Nalmefen	171	102,18 ± 42,9	85	39,6 ± 30,0	-58,28 ± 4,12	-18,32 ± 4,36
Placebo	167	98,71 ± 40,5	114	57,0 ± 41,4	-39,96 ± 3,89	[-26,91; -9,73] p < 0,0001
12023A						
Nalmefen	148	113,03 ± 48,0	103	44,0 ± 40,8	-70,45 ± 3,98	-10,31 ± 5,00
Placebo	155	108,00 ± 47,4	111	51,6 ± 42,8	-60,14 ± 4,01	[-20,16; -0,46] p = 0,0404
12013A						
Nalmefen	141	100,35 ± 45,0	102	36,6 ± 36,7	-56,69 ± 4,27	-15,29 ± 6,99
Placebo	42	100,64 ± 46,9	32	54,8 ± 54,1	-41,40 ± 6,60	[-29,12; -1,46] p = 0,0306
CPH-101-0801*						
Nalmefen	96	99,56 ± 41,06	62	53,7 ± 37,8	-49,27 ± 4,98	-18,57 ± 6,48
Placebo	70	99,74 ± 36,13	44	77,5 ± 45,0	-30,70 ± 5,60	[-31,38; -5,77] p = 0,0048
Baseline Daten basieren auf FAS, OC						
SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo						
NMF: Nalmefen, PBO: Placebo, n: Anzahl der Patienten						
TAC: Total Alcohol Consumption, g: Gramm,						
FAS: Full Analysis Set, MMRM: Mixed Model Repeated Measures, OC: Observed Cases						
*Datenerhebung zu Therapieende in Woche 28						
Quellen: 12014A, 12023A, 12013A – Lundbeck 2012, Lundbeck 2014e; CPH-101-0801 – Lundbeck 2013, Lundbeck 2014e						

Die Baseline Werte der Trinkmenge gemessen mittels TAC/Tag zwischen den Behandlungsarmen Nalmefen und Placebo waren in allen vier Studien vergleichbar. In allen vier Studien verringerte sich nach 24 Wochen bzw. 28 Wochen (CPH-101-0801) Behandlung die Menge des Gesamtalkoholkonsums pro Tag sowohl in der Nalmefen-Gruppe als auch in

der Placebo-Gruppe. Dabei verringerte sich die Menge des insgesamt konsumierten Alkohols pro Tag unter Nalmefen statistisch signifikant stärker als unter Placebo.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Studien 12014A, 12023A, 12013A und CPH-101-0801 sind aufgrund des ähnlichen Studiendesigns und der ähnlichen Fragestellung vergleichbar. Es liegt keine Heterogenität der Studienergebnisse vor ($p=0,694$; $I^2=0,0\%$). Die Studienergebnisse sind daher für eine metaanalytische Auswertung geeignet. Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Zum einen sind die Patienteneigenschaften (Geschlecht, Alter) und der Patientenstatus (ambulant), der in den Studien untersuchten Patienten, vergleichbar mit dem deutschen Versorgungskontext. Zum anderen wurde in allen Nalmefen-Studien die Pharmakotherapie von einer psychosozialen Therapie begleitet, was dem Zulassungsstatus von Nalmefen in Deutschland entspricht.

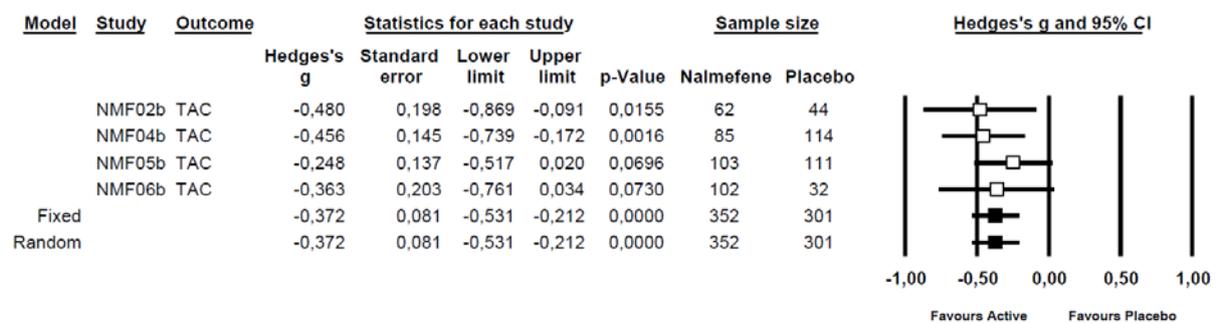


Abbildung 4-7: Meta-Analyse für den Endpunkt Trinkmenge aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Placebo ($I^2=0,0\%$, $p=0,694$) – 24 Wochen
[NMF02b = CPH-101-0801; NMF04b = 12014A; NMF05b = 12023A; NMF06b = 12013A]

Der Gesamtschätzer (*Random Effect Model*) für den Endpunkt Trinkmenge zeigt nach 24 Wochen bei homogener Datenlage eine statistisch signifikante Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Placebo ($p<0,001$).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Trinkmenge (TAC) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Trinkmenge (TAC/Tag) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, FAS, MMRM) – 12 Wochen

Studie	Baseline n	Baseline Mittelwert TAC in g Alkohol/Tag ± SD	Woche 12 n	Woche 12 Mittelwert TAC in g Alkohol/Tag ± SD	Adjustierte Änderung in Woche 12 zu Baseline Mittelwert TAC in g Alkohol/Tag ± SE	Reduktion TAC in g Alkohol/Tag Differenz NMF vs. PBO ± SE [95 % KI] p-Wert
12014A						
Nalmefen	171	102,18 ± 42,9	123	50,6 ± 33,6	-48,63 ± 3,89	-15,22 ± 4,05
Placebo	167	98,71 ± 40,5	140	62,2 ± 38,5	-33,41 ± 3,78	[-23,18; -7,25] p = 0,0002
12023A						
Nalmefen	148	113,03 ± 48,0	123	49,0 ± 44,2	-67,29 ± 3,72	-13,56 ± 4,61
Placebo	155	108,00 ± 47,4	128	60,5 ± 46,8	-53,73 ± 3,79	[-22,63; -4,49] p = 0,0035
12013A						
Nalmefen	141	100,35 ± 45,0	116	41,2 ± 34,6	-52,54 ± 3,90	-18,68 ± 5,98
Placebo	42	100,64 ± 46,9	35	61,7 ± 51,6	-33,87 ± 5,82	[-30,50; -6,85] p = 0,0022
CPH-101-0801						
Nalmefen	96	99,56 ± 41,06	77	54,3 ± 35,3	-46,10 ± 4,58	-17,82 ± 5,83
Placebo	70	99,74 ± 36,13	55	78,3 ± 36,7	-28,29 ± 5,19	[-29,34; -6,30] p = 0,0027
Baseline Daten basieren auf FAS, OC						
SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo						
NMF: Nalmefen, PBO: Placebo, n: Anzahl der Patienten						
TAC: Total Alcohol Consumption, g: Gramm,						
FAS: Full Analysis Set, MMRM: Mixed Model Repeated Measures, OC: Observed Cases						
Quellen: 12014A, 12023A, 12013A – Lundbeck 2012, Lundbeck 2014e; CPH-101-0801 – Lundbeck 2013, Lundbeck 2014e						

Die Baseline Werte der Trinkmenge gemessen mittels TAC/Tag zwischen den Behandlungsarmen Nalmefen und Placebo waren in allen vier Studien vergleichbar. In allen vier Studien verringerte sich nach 12 Wochen Behandlung die Menge des Gesamtalkoholkonsums pro Tag sowohl in der Nalmefen-Gruppe als auch in der Placebo-

Gruppe. Dabei verringerte sich die Menge des insgesamt konsumierten Alkohols pro Tag unter Nalmefen statistisch signifikant stärker als unter Placebo.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Studien 12014A, 12023A, 12013A und CPH-101-0801 sind aufgrund des ähnlichen Studiendesigns und der ähnlichen Fragestellung vergleichbar. Es liegt keine Heterogenität der Studienergebnisse vor ($p=0,897$; $I^2=0,0\%$). Die Studienergebnisse sind daher für eine metaanalytische Auswertung geeignet. Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Zum einen sind die Patienteneigenschaften (Geschlecht, Alter) und der Patientenstatus (ambulant), der in den Studien untersuchten Patienten, vergleichbar mit dem deutschen Versorgungskontext. Zum anderen wurde in allen Nalmefen-Studien die Pharmakotherapie von einer psychosozialen Therapie begleitet, was dem Zulassungsstatus von Nalmefen in Deutschland entspricht.

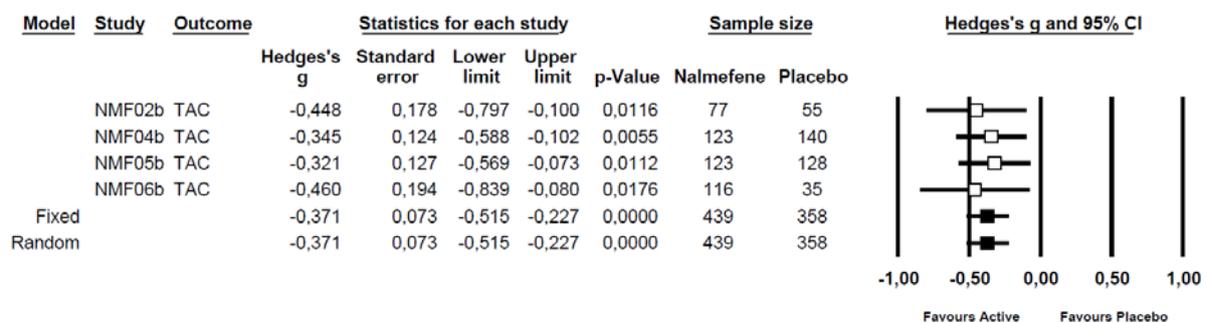


Abbildung 4-8: Meta-Analyse für den Endpunkt Trinkmenge aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Placebo ($I^2=0,0\%$, $p=0,897$) – 12 Wochen
[NMF02b = CPH-101-0801; NMF04b = 12014A; NMF05b = 12023A; NMF06b = 12013A]

Der Gesamtschätzer (*Random Effect Model*) für den Endpunkt Trinkmenge zeigt nach 12 Wochen bei homogener Datenlage eine statistisch signifikante Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Placebo ($p<0,001$).

4.3.1.3.1.3 Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-23: Operationalisierung für den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge)

Studie	Operationalisierung
12014A	<p>1. HDD (<i>Heavy Drinking Day</i>)</p> <p>HDDs werden anhand der konsumierten Alkoholmenge pro Tag festgelegt. Als HDDs wurden die Tage definiert, an denen die tägliche konsumierte Alkoholmenge für Männer bei 60 g oder mehr und für Frauen bei 40 g oder mehr liegt.</p> <p>Zur Ermittlung wurde die Timeline Follow-Back Methode (Sobell et al. 1992) verwendet, die bei jeder Studienvisite erfasst wurde.</p> <p>Die Änderungen der monatlichen Anzahl von HDDs im Vergleich zur Baseline 1 wurde mittels dem Model MMRM (<i>Mixed Model Repeated Measures</i>) unter Verwendung von beobachteten Fällen (OC = <i>Observed Cases</i>) analysiert.</p> <p>2. TAC (<i>Total Alcohol Consumption</i>)</p> <p>Gibt die mittlere tägliche konsumierte Alkoholmenge in g/Tag innerhalb eines Monats (28 Tage) an.</p> <p>Zur Ermittlung wurde die Timeline Follow-Back Methode (Sobell et al. 1992) verwendet, die bei jeder Studienvisite erfasst wurde.</p> <p>Die Änderungen von TAC im Vergleich zur Baseline 1 wurde mittels dem Model MMRM (<i>Mixed Model Repeated Measures</i>) unter Verwendung von beobachteten Fällen (OC = <i>Observed Cases</i>) analysiert.</p>
12023A	<p>1. HDD (<i>Heavy Drinking Day</i>)</p> <p>HDDs werden anhand der konsumierten Alkoholmenge pro Tag festgelegt. Als HDDs wurden die Tage definiert, an denen die tägliche konsumierte Alkoholmenge für Männer bei 60 g oder mehr und für Frauen bei 40 g oder mehr liegt.</p> <p>Zur Ermittlung wurde die Timeline Follow-Back Methode (Sobell et al. 1992) verwendet, die bei jeder Studienvisite erfasst wurde.</p> <p>Die Änderungen der monatlichen Anzahl von HDDs im Vergleich zur Baseline 1 wurde mittels dem Model MMRM (<i>Mixed Model Repeated Measures</i>) unter Verwendung von beobachteten Fällen (OC=<i>Observed Cases</i>) analysiert.</p> <p>2. TAC (<i>Total Alcohol Consumption</i>)</p> <p>Gibt die mittlere tägliche konsumierte Alkoholmenge in g/Tag innerhalb eines Monats (28 Tage) an.</p> <p>Zur Ermittlung wurde die Timeline Follow-Back Methode (Sobell et al. 1992) verwendet, die bei jeder Studienvisite erfasst wurde.</p> <p>Die Änderungen von TAC im Vergleich zur Baseline 1 wurde mittels dem Model MMRM unter Verwendung von beobachteten Fällen (OC = <i>Observed Cases</i>) analysiert.</p>

12013A	<p>1. HDD (<i>Heavy Drinking Day</i>)</p> <p>HDDs werden anhand der konsumierten Alkoholmenge pro Tag festgelegt. Als HDDs wurden die Tage definiert, an denen die tägliche konsumierte Alkoholmenge für Männer bei 60 g oder mehr und für Frauen bei 40 g oder mehr liegt.</p> <p>Zur Ermittlung wurde die Timeline Follow-Back Methode (Sobell et al. 1992) verwendet, die bei jeder Studienvisite erfasst wurde.</p> <p>Die Änderungen der monatlichen Anzahl der HDDs ab Baseline wurden mittels MMRM-Model unter Verwendung von beobachteten Fällen (OC) analysiert.</p> <p>2. TAC (<i>Total Alcohol Consumption</i>)</p> <p>Gibt die mittlere tägliche konsumierte Alkoholmenge in g/Tag innerhalb eines Monats (28 Tage) an.</p> <p>Zur Ermittlung wurde die Timeline Follow-Back Methode (Sobell et al. 1992) verwendet, die bei jeder Studienvisite erfasst wurde.</p> <p>Die Änderungen von TAC ab Baseline wurden mittels MMRM-Model (MMRM = <i>Mixed Model Repeated Measures</i>) unter Verwendung von beobachteten Fällen (OC= <i>Observed Cases</i>) analysiert.</p>
CPH-101-0801	<p>1. HDD (<i>Heavy Drinking Day</i>)</p> <p>HDDs werden anhand der konsumierten Alkoholmenge pro Tag festgelegt. Als HDDs wurden die Tage definiert, an denen die tägliche konsumierte Alkoholmenge für Männer bei 5 oder mehr Standardgetränken und für Frauen bei 4 oder mehr Standardgetränken liegt. Es wurde geschätzt, dass ein Standardgetränk 12 g Ethanol enthält, obwohl die Art und die Marke der alkoholischen Getränke zu einem Range von 10-14 g Ethanol pro Standardgetränk führte.</p> <p>Zur Ermittlung wurde die Timeline Follow-Back Methode (Sobell et al. 1992) verwendet, die bei jeder Studienvisite erfasst wurde.</p> <p>Zur Ermittlung der monatlichen Anzahl der HDDs wurde ein linear gemischtes Model verwendet. Das Model wurde mittels wiederholender Messungen von Varianzanalysen analysiert.</p> <p>2. TAC (<i>Total Alcohol Consumption</i>)</p> <p>Gibt die mittlere tägliche konsumierte Alkoholmenge in g/Tag innerhalb eines Monats (28 Tage) an.</p> <p>Zur Ermittlung wurde die Timeline Follow-Back Methode (Sobell et al. 1992) verwendet, die bei jeder Studienvisite erfasst wurde.</p> <p>Die Änderungen von TAC ab Baseline wurden mittels MMRM-Model (MMRM = <i>Mixed Model Repeated Measures</i>) unter Verwendung von beobachteten Fällen (OC= <i>Observed Cases</i>) analysiert.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
12014A	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig
12023A	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig
12013A	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig
CPH-101-0801	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für alle vier Nalmefen-Studien (12014A, 12023A, 12013A, CPH-101-0801) wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene sowohl für den Endpunkt „Trinkhäufigkeit“ als auch für den Endpunkt „Trinkmenge“ als niedrig eingestuft. Daher kann auch bei der gemeinsamen Auswertung dieser Endpunkte im Endpunkt „Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge)“ das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, FAS, MMRM) – 24 Wochen

Studie	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Woche 24 n	Woche 24 Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung in Woche 24 zu Baseline Mittelwert ± SE	Reduktion Anzahl Differenz NMF vs. PBO ± SE [95 % KI] p-Wert
12014A						
HDD/Monat						
Nalmefen	171	22,95 ± 5,9	85	9,3 ± 8,3	-11,64 ± 1,0	-3,68 ± 1,10
Placebo	167	23,14 ± 5,4	114	14,0 ± 9,4	-7,96 ± 0,95	[-5,86; -1,51] p = 0,0010
TAC (g Alkohol/Tag)						
Nalmefen	171	102,18 ± 42,9	85	39,6 ± 30,0	-58,28 ± 4,12	-18,32 ± 4,36
Placebo	167	98,71 ± 40,5	114	57,0 ± 41,4	-39,96 ± 3,89	[-26,91; -9,73] p < 0,0001
12023A						
HDD/Monat						
Nalmefen	148	22,71 ± 6,0	103	10,0 ± 9,9	-12,88 ± 0,93	-2,66 ± 1,18
Placebo	155	21,63 ± 6,4	111	12,0 ± 10,2	-10,22 ± 0,94	[-4,98; -0,33] p = 0,0253
TAC (g Alkohol/Tag)						
Nalmefen	148	113,03 ± 48,0	103	44,0 ± 40,8	-70,45 ± 3,98	-10,31 ± 5,00
Placebo	155	108,00 ± 47,4	111	51,6 ± 42,8	-60,14 ± 4,01	[-20,16; -0,46] p = 0,0404
12013A						
HDD/Monat						
Nalmefen	141	19,14 ± 6,3	102	7,9 ± 8,1	-9,88 ± 0,89	-2,64 ± 1,46
Placebo	42	18,56 ± 6,4	32	11,6 ± 9,8	-7,24 ± 1,37	[-5,52; 0,23] p = 0,0714
TAC (g Alkohol/Tag)						
Nalmefen	141	100,35 ± 45,0	102	36,6 ± 36,7	-56,69 ± 4,27	-15,29 ± 6,99
Placebo	42	100,64 ± 46,9	32	54,8 ± 54,1	-41,40 ± 6,60	[-29,12; -1,46] p = 0,0306

CPH-101-0801*						
HDD/Monat						
Nalmefen	96	19,80 ± 6,39	62	11,7 ± 8,0	-8,47 ± 1,04	-3,45 ± 1,36
Placebo	70	20,50 ± 5,87	44	16,8 ± 8,8	-5,02 ± 1,17	[-6,13; -0,76]
						p = 0,0123
TAC (g Alkohol/Tag)						
Nalmefen	96	99,56 ± 41,06	62	53,7 ± 37,8	-49,27 ± 4,98	-18,57 ± 6,48
Placebo	70	99,74 ± 36,13	44	77,5 ± 45,0	-30,70 ± 5,60	[-31,38; -5,77]
						p = 0,0048
Baseline Daten basieren auf FAS, OC						
SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo						
NMF: Nalmefen, PBO: Placebo, n: Anzahl der Patienten						
HDD: <i>Heavy Drinking Days</i>						
TAC: <i>Total Alcohol Consumption</i> , g: Gramm,						
FAS: <i>Full Analysis Set</i> , MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i> , OC: <i>Observed Cases</i>						
* Datenerhebung zu Therapieende in Woche 28						
Quellen: 12014A, 12023A, 12013A – Lundbeck 2012, Lundbeck 2014e; CPH-101-0801 – Lundbeck 2013, Lundbeck 2014e						

Sowohl die Baseline Werte der Trinkhäufigkeit gemessen mittels HDD/Monat als auch der Trinkmenge gemessen mittels TAC/Tag waren zwischen den Behandlungsarmen Nalmefen und Placebo in allen vier Studien vergleichbar. In allen vier Studien verringerte sich nach 24 Wochen bzw. 28 Wochen (CPH-101-0801) Behandlung die Anzahl der schweren Trinktage und die Menge des Gesamtalkoholkonsums pro Tag sowohl in der Nalmefen-Gruppe als auch in der Placebo-Gruppe. Die Studien 12014A, 12023A und CPH-101-0801 zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Placebo sowohl im Endpunkt Trinkhäufigkeit als auch im Endpunkt Trinkmenge. Die Studie 12013A zeigt eine numerische Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Placebo im Endpunkt Trinkhäufigkeit und eine statistisch signifikante Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Placebo im Endpunkt Trinkmenge.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Studien 12014A, 12023A, 12013A und CPH-101-0801 sind aufgrund des ähnlichen Studiendesigns und der ähnlichen Fragestellung vergleichbar. Es liegt keine Heterogenität der Studienergebnisse vor ($p=0,753$; $I^2=0,0\%$). Die Studienergebnisse sind daher für eine metaanalytische Auswertung geeignet. Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Zum einen sind die Patienteneigenschaften (Geschlecht, Alter) und der Patientenstatus (ambulant), der in den Studien untersuchten Patienten, vergleichbar mit dem deutschen Versorgungskontext. Zum anderen wurde in allen Nalmefen-Studien die Pharmakotherapie von einer psychosozialen Therapie begleitet, was dem Zulassungsstatus von Nalmefen in Deutschland entspricht.

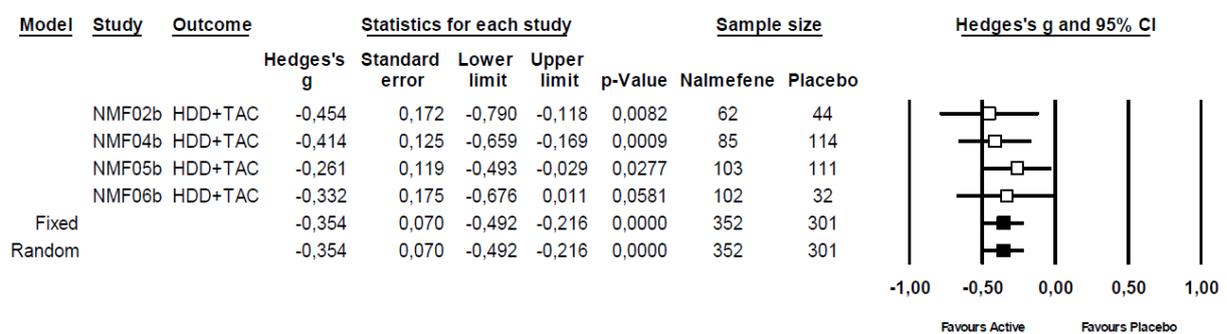


Abbildung 4-9: Meta-Analyse für den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Placebo ($I^2=0,0\%$, $p=0,753$) – 24 Wochen

[NMF02b = CPH-101-0801; NMF04b = 12014A; NMF05b = 12023A; NMF06b = 12013A]

Der Gesamtschätzer (*Random Effect Model*) für den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) zeigte nach 24 Wochen bei homogener Datenlage eine statistisch signifikante Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Placebo ($p<0,001$).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Reduktion des Alkoholkonsums (Gesamtclusterendpunkt Trinkhäufigkeit (HDD) und Trinkmenge (TAC)) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, FAS, MMRM) – 12 Wochen

Studie	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Woche 12 n	Woche 12 Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung in Woche 12 zu Baseline Mittelwert ± SE	Reduktion Anzahl Differenz NMF vs. PBO ± SE [95 % KI] p-Wert
12014A						
HDD/Monat						
Nalmefen	171	22,95 ± 5,9	123	12,5 ± 8,8	-8,88 ± 0,94	-2,51 ± 0,99
Placebo	167	23,14 ± 5,4	140	15,4 ± 9,1	-6,37 ± 0,91	[-4,46; -0,57] p = 0,0116
TAC (g Alkohol/Tag)						
Nalmefen	171	102,18 ± 42,9	123	50,6 ± 33,6	-48,63 ± 3,89	-15,22 ± 4,05
Placebo	167	98,71 ± 40,5	140	62,2 ± 38,5	-33,41 ± 3,78	[-23,18; -7,25] p = 0,0002
12023A						
HDD/Monat						
Nalmefen	148	22,71 ± 6,0	123	11,4 ± 10,6	-11,93 ± 0,90	-2,66 ± 1,13
Placebo	155	21,63 ± 6,4	128	13,3 ± 10,2	-9,27 ± 0,91	[-4,89; -0,43] p = 0,0193
TAC (g Alkohol/Tag)						
Nalmefen	148	113,03 ± 48,0	123	49,0 ± 44,2	-67,29 ± 3,72	-13,56 ± 4,61
Placebo	155	108,00 ± 47,4	128	60,5 ± 46,8	-53,73 ± 3,79	[-22,63; -4,49] p = 0,0035

12013A						
HDD/Monat						
Nalmefen	141	19,14 ± 6,3	116	8,8 ± 8,0	-8,95 ± 0,85	-2,69 ± 1,34
Placebo	42	18,56 ± 6,4	35	12,3 ± 9,4	-6,26 ± 1,29	[-5,34; -0,03] p = 0,0471
TAC (g Alkohol/Tag)						
Nalmefen	141	100,35 ± 45,0	116	41,2 ± 34,6	-52,54 ± 3,90	-18,68 ± 5,98
Placebo	42	100,64 ± 46,9	35	61,7 ± 51,6	-33,87 ± 5,82	[-30,50; -6,85] p = 0,0022
CPH-101-0801						
HDD/Monat						
Nalmefen	96	19,80 ± 6,39	77	11,9 ± 8,0	-7,51 ± 0,96	-2,95 ± 1,22
Placebo	70	20,50 ± 5,87	55	16,7 ± 7,1	-4,56 ± 1,08	[-5,36; -0,54] p = 0,0168
TAC (g Alkohol/Tag)						
Nalmefen	96	99,56 ± 41,06	77	54,3 ± 35,3	-46,10 ± 4,58	-17,82 ± 5,83
Placebo	70	99,74 ± 36,13	55	78,3 ± 36,7	-28,29 ± 5,19	[-29,34; -6,30] p = 0,0027
Baseline Daten basieren auf FAS, OC SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo NMF: Nalmefen, PBO: Placebo, n: Anzahl der Patienten HDD: <i>Heavy Drinking Days</i> TAC: <i>Total Alcohol Consumption</i> , g: Gramm, FAS: <i>Full Analysis Set</i> , MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i> , OC: <i>Observed Cases</i> Quellen: 12014A, 12023A, 12013A – Lundbeck 2012, Lundbeck 2014e; CPH-101-0801 – Lundbeck 2013, Lundbeck 2014e						

Sowohl die Baseline Werte der Trinkhäufigkeit gemessen mittels HDD/Monat als auch der Trinkmenge gemessen mittels TAC/Tag waren zwischen den Behandelungsarmen Nalmefen und Placebo in allen vier Studien vergleichbar. In allen vier Studien verringerte sich nach 12 Wochen Behandlung die Anzahl der schweren Trinktage und die Menge des Gesamtalkoholkonsums pro Tag sowohl in der Nalmefen-Gruppe als auch in der Placebo-Gruppe. Alle vier Studien zeigen nach 12 Wochen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Placebo sowohl im Endpunkt Trinkhäufigkeit als auch im Endpunkt Trinkmenge.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum

eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Studien 12014A, 12023A, 12013A und CPH-101-0801 sind aufgrund des ähnlichen Studiendesigns und der ähnlichen Fragestellung vergleichbar. Es liegt keine Heterogenität der Studienergebnisse vor ($p=0,905$; $I^2=0,0\%$). Die Studienergebnisse sind daher für eine metaanalytische Auswertung geeignet. Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Zum einen sind die Patienteneigenschaften (Geschlecht, Alter) und der Patientenstatus (ambulant), der in den Studien untersuchten Patienten, vergleichbar mit dem deutschen Versorgungskontext. Zum anderen wurde in allen Nalmefen-Studien die Pharmakotherapie von einer psychosozialen Therapie begleitet, was dem Zulassungsstatus von Nalmefen in Deutschland entspricht.

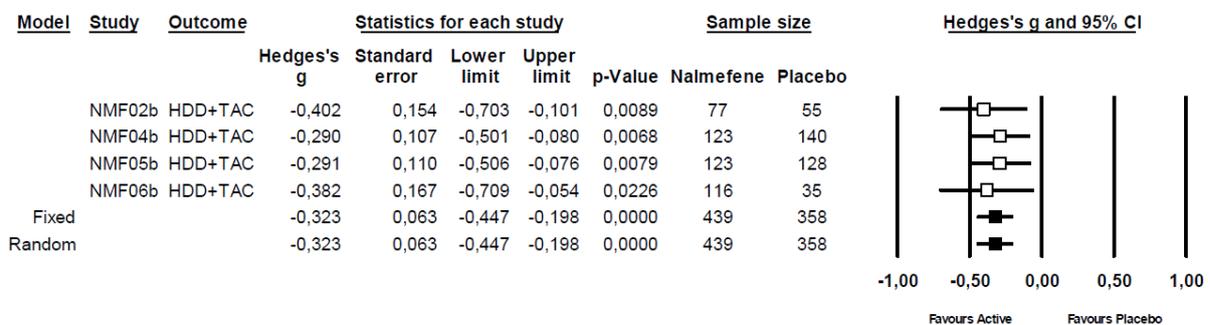


Abbildung 4-10: Meta-Analyse für den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Placebo ($I^2=0,0\%$, $p=0,905$) – 12 Wochen

[NMF02b = CPH-101-0801; NMF04b = 12014A; NMF05b = 12023A; NMF06b = 12013A]

Der Gesamtschätzer (*Random Effect Model*) für den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) zeigt nach 12 Wochen bei homogener Datenlage eine statistisch signifikante Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Placebo ($p<0,001$).

4.3.1.3.1.4 Gammaglutamyltransferase (GGT)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: Operationalisierung für den Endpunkt Gammaglutamyltransferase (GGT)

Studie	Operationalisierung
12014A	GGT (<i>Gammaglutamyltransferase</i>) Die Bestimmung des biochemischen Markers GGT dient der Untersuchung der Leberfunktion bzw. der Feststellung von Leberfunktionsstörungen sowie als labordiagnostischen Mittel zur Überprüfung des Erfolgs eines reduzierten Alkoholkonsums. Die GGT-Plasmakonzentrationen wurden beim Screening (Woche -2/-1) sowie in Woche 12, 24 und 28 bestimmt. Log-transformierte GGT Werte wurden mittels MMRM-Model und OC analysiert.
12023A	GGT (<i>Gammaglutamyltransferase</i>) Die Bestimmung des biochemischen Markers GGT dient der Untersuchung der Leberfunktion bzw. der Feststellung von Leberfunktionsstörungen sowie als labordiagnostischen Mittel zur Überprüfung des Erfolgs eines reduzierten Alkoholkonsums. Die GGT-Plasmakonzentrationen wurden beim Screening (Woche -2/-1) sowie in Woche 12, 24 und 28 bestimmt. Log-transformierte GGT Werte wurden mittels MMRM-Model und OC analysiert.
12013A	GGT (<i>Gammaglutamyltransferase</i>) Die Bestimmung des biochemischen Markers GGT dient der Untersuchung der Leberfunktion bzw. der Feststellung von Leberfunktionsstörungen sowie als labordiagnostischen Mittel zur Überprüfung des Erfolgs eines reduzierten Alkoholkonsums. Die GGT-Plasmakonzentrationen wurden beim Screening (Woche -2/-1) sowie in Woche 12, 24, 36 und 52 bestimmt. Log-transformierte GGT Werte wurden mittels MMRM-Model und OC analysiert.
CPH-101-0801	GGT (<i>Gammaglutamyltransferase</i>) Die Bestimmung des biochemischen Markers GGT dient der Untersuchung der Leberfunktion bzw. der Feststellung von Leberfunktionsstörungen sowie als labordiagnostischen Mittel zur Überprüfung des Erfolgs eines reduzierten Alkoholkonsums. Die GGT-Plasmakonzentrationen wurden beim Screening (Woche -2) sowie in Woche 12 und 28 bestimmt. Log-transformierte GGT Werte wurden mittels MMRM-Model und OC analysiert.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gammaglutamyltransferase (GGT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
12014A	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig
12023A	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig
12013A	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig
CPH-101-0801	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

12014A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gammaglutamyltransferase (GGT)“ der Studie 12014A wird insgesamt mit „niedrig“ eingestuft.

12023A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gammaglutamyltransferase (GGT)“ der Studie 12023A wird insgesamt mit „niedrig“ eingestuft.

12013A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gammaglutamyltransferase (GGT)“ der Studie 12013A wird insgesamt mit „niedrig“ eingestuft.

CPH-101-0801

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gammaglutamyltransferase (GGT)“ der Studie CPH-101-0801 wird insgesamt mit „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gammaglutamyltransferase (GGT) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-29: Adjustierte Ergebnisse für den Endpunkt Gammaglutamyltransferase (GGT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, FAS, MMRM) – 24 Wochen

Studie	Baseline n	Baseline Mittelwert geometrisch [IU/L] ± SD	Woche 24 n	Woche 24 Mittelwert geometrisch [IU/L] ± SD	Ratio NMF vs. PBO	95 % KI p-Wert
12014A						
Nalmefen	171	55,69 ± na	87	39,46 ± na	0,73	[0,64; 0,84]
Placebo	167	60,13 ± na	112	53,90 ± na		p < 0,001
12023A						
Nalmefen	148	55,90 ± na	100	47,32 ± na	0,90	[0,76; 1,07]
Placebo	153	54,89 ± na	108	52,42 ± na		p = 0,2443
12013A						
Nalmefen	141	52,61 ± na	103	40,23 ± na	0,87	[0,72; 1,06]
Placebo	42	55,43 ± na	33	46,13 ± na		p = 0,1591
CPH-101-0801*						
Nalmefen	96	78,68 ± na	61	67,64 ± na	0,70	[0,56; 0,89]
Placebo	70	84,67 ± na	45	96,02 ± na		p = 0,0030
Baseline Daten basieren auf FAS, OC KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo NMF: Nalmefen, PBO: Placebo, n: Anzahl der Patienten FAS: Full Analysis Set, MMRM: Mixed Model Repeated Measure, OC: Observed Cases * Datenerhebung zu Therapieende in Woche 28 Quellen: 12014A, 12023A, 12013A – Lundbeck 2014a; CPH-101-0801 – Lundbeck 2013						

In den vier Nalmefen-Studien waren die GGT-Baseline Werte zwischen den Behandlungsarmen Nalmefen und Placebo vergleichbar. In allen Studien verringerte sich nach 24 Wochen bzw. 28 Wochen (CPH-101-801) Behandlung der GGT-Wert in der Nalmefen-Gruppe. In den Studien 12014A, 12023A und 12013A verringert sich der GGT-Wert nach dem Behandlungszeitraum auch in der Placebo-Gruppe. Im Gegensatz dazu ist dieser Wert im Placebo-Arm der Studie CPH-101-0801 im Laufe der Studie angestiegen. In den Studien 12014A und CPH-101-0801 war der Nalmefen-Arm dem Placebo-Arm statistisch

signifikant überlegen. In den Studien 12023A und 12013A zeigte sich ein numerischer Vorteil des Nalmefen-Armes gegenüber dem Placebo-Arm.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Studien 12014A, 12023A, 12013A und CPH-101-0801 sind aufgrund des ähnlichen Studiendesigns und der ähnlichen Fragestellung vergleichbar. Es zeigt sich bei der Untersuchung der Heterogenität für den vorliegenden Endpunkt eine Heterogenität moderate Ausmaßes ($I^2=32,9\%$; $p=0,215$). Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Zum einen sind die Patienteneigenschaften (Geschlecht, Alter) und der Patientenstatus (ambulant), der in den Studien untersuchten Patienten, vergleichbar mit dem deutschen Versorgungskontext. Zum anderen wurde in allen Nalmefen-Studien die Pharmakotherapie von einer psychosozialen Therapie begleitet, was dem Zulassungsstatus von Nalmefen in Deutschland entspricht.

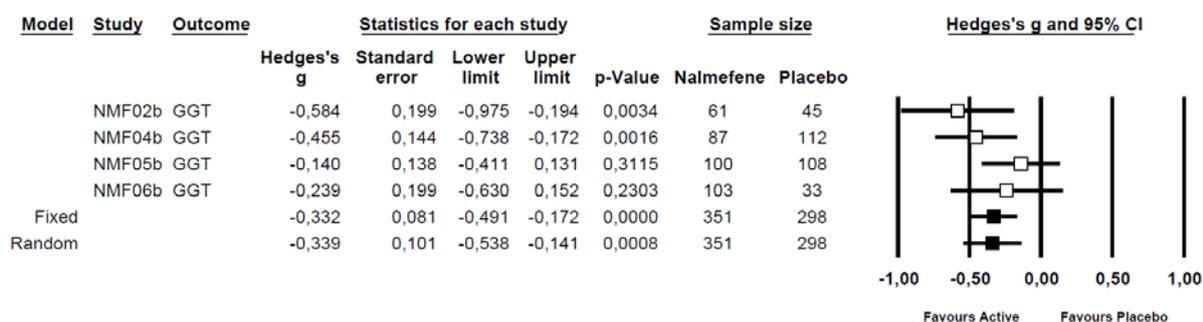


Abbildung 4-11: Meta-Analyse für den Endpunkt Gammaglutamyltransferase (GGT) aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Placebo ($I^2=32,9\%$, $p=0,215$) – 24 Wochen [NMF02b = CPH-101-0801; NMF04b = 12014A; NMF05b = 12023A; NMF06b = 12013A]

Der Gesamtschätzer (*Random Effect Model*) für den Endpunkt Gammaglutamyltransferase (GGT) zeigt nach 24 Wochen bei moderater Heterogenität der Datenlage eine statistisch signifikante Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Placebo ($p=0,001$).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gammaglutamyltransferase (GGT) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-30: Adjustierte Ergebnisse für Gammaglutamyltransferase (GGT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, FAS, MMRM) – 12 Wochen

Studie	Baseline n	Baseline Mittelwert geometrisch [IU/L] ± SD	Woche 12 n	Woche 12 Mittelwert geometrisch [IU/L] ± SD	Ratio NMF vs. PBO	95 % KI p-Wert
12014A						
Nalmefen	171	55,69 ± na	151	43,78 ± na	0,85	[0,76; 0,96]
Placebo	167	60,13 ± na	149	51,26 ± na		p = 0,0090
12023A						
Nalmefen	148	55,90 ± na	123	45,11 ± na	0,89	[0,77; 1,01]
Placebo	153	54,89 ± na	132	50,93 ± na		p = 0,0751
12013A						
Nalmefen	141	52,6 ± na	124	47,96 ± na	1,14	[0,89; 1,45]
Placebo	42	55,4 ± na	36	42,23 ± na		p = 0,3068
CPH-101-0801						
Nalmefen	96	78,68 ± na	78	66,64 ± na	0,82	[0,69; 0,99]
Placebo	70	84,67 ± na	57	80,82 ± na		p = 0,0356
Baseline Daten basieren auf FAS, OC KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo NMF: Nalmefen, PBO: Placebo, n: Anzahl der Patienten FAS: <i>Full Analysis Set</i> , MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measure</i> , OC: <i>Observed Cases</i> na: nicht angegeben Quellen: 12014A, 12023A, 12013A – Lundbeck 2014a; CPH-101-0801 – Lundbeck 2013						

Die GGT-Baseline Werte zwischen den Behandlungsarmen Nalmefen und Placebo waren in allen vier Studien vergleichbar. In allen Studien verringerte sich nach 12 Wochen Behandlung der GGT-Wert sowohl in der Nalmefen-Gruppe als auch in der Placebo-Gruppe. In der Studie 12023A zeigte sich ein numerischer Vorteil des Nalmefen-Armes gegenüber dem Placebo-Arm. In den Studien 12014A und CPH-101-0801 zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit des Nalmefen-Armes gegenüber dem Placebo-Arm nach 12-wöchiger Behandlung.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Studien 12014A, 12023A, 12013A und CPH-101-0801 sind aufgrund des ähnlichen Studiendesigns und der ähnlichen Fragestellung vergleichbar. Es zeigt sich bei der Untersuchung der Heterogenität für den vorliegenden Endpunkt eine Heterogenität moderaten Ausmaßes ($I^2=35,5\%$; $p=0,199$). Die moderate Heterogenität wird vor allem durch die Studie 12013A verursacht, da in dieser Studie im Gegensatz zu den anderen Studien unter Placebo die GGT-Werte eine stärkere Reduktion zeigen als unter Nalmefen. Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Zum einen sind die Patienteneigenschaften (Geschlecht, Alter) und der Patientenstatus (ambulant), der in den Studien untersuchten Patienten, vergleichbar mit dem deutschen Versorgungskontext. Zum anderen wurde in allen Nalmefen-Studien die Pharmakotherapie von einer psychosozialen Therapie begleitet, was dem Zulassungsstatus von Nalmefen in Deutschland entspricht.

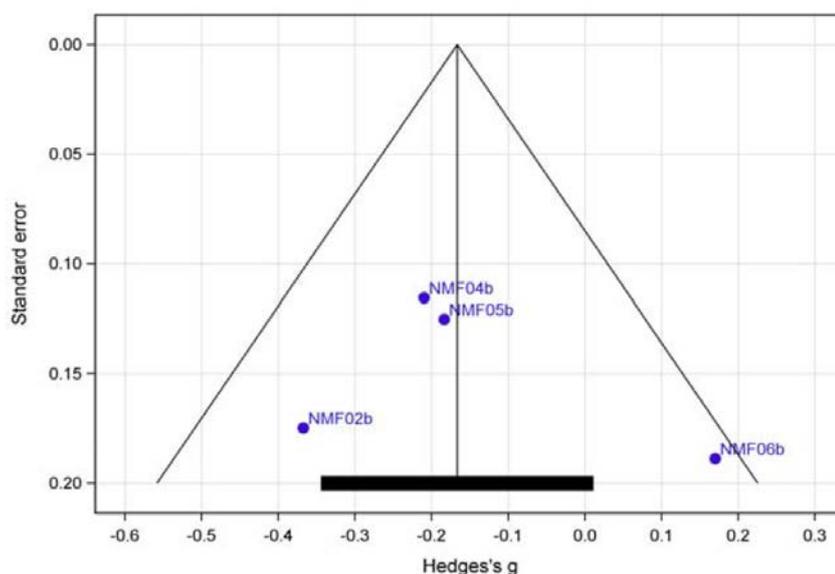


Abbildung 4-12: Funnel-Plot für den Endpunkt Gammaglutamyltransferase (GGT) aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Placebo ($I^2=35,5\%$, $p=0,199$) – 12 Wochen [NMF02b = CPH-101-0801; NMF04b = 12014A; NMF05b = 12023A; NMF06b = 12013A]

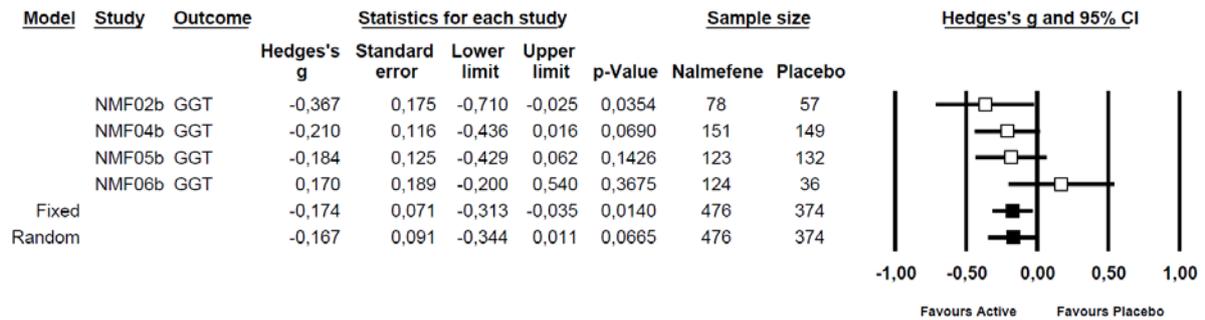


Abbildung 4-13: Meta-Analyse für den Endpunkt Gammaglutamyltransferase (GGT) aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Placebo ($I^2=35,5\%$, $p=0,199$) – 12 Wochen [NMF02b = CPH-101-0801; NMF04b = 12014A; NMF05b = 12023A; NMF06b = 12013A]

Der Gesamtschätzer (*Random Effect Model*) für den Endpunkt Gammaglutamyltransferase (GGT) zeigt nach 12 Wochen bei moderater Heterogenität der Datenlage einen numerischen Vorteil von Nalmefen gegenüber Placebo ($p=0,066$).

4.3.1.3.1.5 Alaninaminotransferase (ALT)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-31: Operationalisierung für den Endpunkt Alaninaminotransferase (ALT)

Studie	Operationalisierung
12014A	<p>ALT (<i>Alaninaminotransferase</i>),</p> <p>Die Bestimmung des biochemischen Markers ALT dient der Untersuchung der Leberfunktion bzw. der Feststellung von Leberfunktionsstörungen sowie als labordiagnostischen Mittel zur Überprüfung des Erfolgs eines reduzierten Alkoholkonsums.</p> <p>Die ALT-Plasmakonzentrationen wurden beim Screening (Woche -2/-1) sowie in Woche 12, 24 und 28 bestimmt.</p> <p>Log-transformierte ALT Werte wurden mittels MMRM-Model und OC analysiert.</p>
12023A	<p>ALT (<i>Alaninaminotransferase</i>),</p> <p>Die Bestimmung des biochemischen Markers ALT dient der Untersuchung der Leberfunktion bzw. der Feststellung von Leberfunktionsstörungen sowie als labordiagnostischen Mittel zur Überprüfung des Erfolgs eines reduzierten Alkoholkonsums.</p> <p>Die ALT-Plasmakonzentrationen wurden beim Screening (Woche -2/-1) sowie in Woche 12, 24 und 28 bestimmt.</p> <p>Log-transformierte ALT Werte wurden mittels MMRM-Model und OC analysiert.</p>
12013A	<p>ALT (<i>Alaninaminotransferase</i>),</p> <p>Die Bestimmung des biochemischen Markers ALT dient der Untersuchung der Leberfunktion bzw. der Feststellung von Leberfunktionsstörungen sowie als labordiagnostischen Mittel zur Überprüfung des Erfolgs eines reduzierten Alkoholkonsums.</p> <p>Die ALT-Plasmakonzentrationen wurden beim Screening (Woche -2/-1) sowie in Woche 12, 24, 36 und 52 bestimmt.</p> <p>Log-transformierte ALT Werte wurden mittels MMRM-Model und OC analysiert.</p>
CPH-101-0801	<p>ALT (<i>Alaninaminotransferase</i>),</p> <p>Die Bestimmung des biochemischen Markers ALT dient der Untersuchung der Leberfunktion bzw. der Feststellung von Leberfunktionsstörungen sowie als labordiagnostischen Mittel zur Überprüfung des Erfolgs eines reduzierten Alkoholkonsums.</p> <p>Die ALT-Plasmakonzentrationen wurden beim Screening (Woche -2) sowie in Woche 12 und 28 bestimmt.</p> <p>Log-transformierte ALT Werte wurden mittels MMRM-Model und OC analysiert.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Alaninaminotransferase (ALT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
12014A	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig
12023A	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig
12013A	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig
CPH-101-0801	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

12014A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Alaninaminotransferase (ALT)“ der Studie 12014A wird als „niedrig“ bewertet.

12023A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Alaninaminotransferase (ALT)“ der Studie 12023A wird als „niedrig“ bewertet.

12013A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Alaninaminotransferase (ALT)“ der Studie 12013A wird als „niedrig“ bewertet.

CPH-101-0801

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Alaninaminotransferase (ALT)“ der Studie CPH-101-0801 wird als „niedrig“ bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Alaninaminotransferase (ALT) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-33: Adjustierte Ergebnisse für den Endpunkt Alaninaminotransferase (ALT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, FAS, MMRM) – 24 Wochen

Studie	Baseline n	Baseline Mittelwert geometrisch [IU/L] ± SD	Woche 24 n	Woche 24 Mittelwert geometrisch [IU/L] ± SD	Ratio NMF vs. PBO	95 % KI p-Wert
12014A						
Nalmefen	171	29,36 ± na	87	24,71 ± na	0,83	[0,75; 0,93]
Placebo	166	29,33 ± na	110	29,60 ± na		p = 0,0011
12023A						
Nalmefen	148	29,32 ± na	100	26,84 ± na	0,85	[0,75; 0,96]
Placebo	153	28,97 ± na	108	31,51 ± na		p = 0,0100
12013A						
Nalmefen	141	31,82 ± na	102	25,79 ± na	0,96	[0,80; 1,15]
Placebo	42	28,97 ± na	33	26,85 ± na		p = 0,6551
CPH-101-0801*						
Nalmefen	96	38,67 ± na	61	36,49 ± na	0,82	[0,69; 0,98]
Placebo	70	42,89 ± na	45	44,53 ± na		p = 0,0276
Baseline Daten basieren auf FAS, OC KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo NMF: Nalmefen, PBO: Placebo, n: Anzahl der Patienten FAS: <i>Full Analysis Set</i> , MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measure</i> , OC: <i>Observed Cases</i> * Datenerhebung zu Therapieende in Woche 28 Quellen: 12014A, 12023A, 12013A – Lundbeck 2014a; CPH-101-0801 – Lundbeck 2013						

Die ALT-Baseline Werte zwischen den Behandlungsarmen Nalmefen und Placebo waren in allen vier Studien vergleichbar. In allen Nalmefen-Armen verbesserte sich nach 24 Wochen bzw 28 Wochen (CPH-101-801) Behandlung der ALT-Wert, während in allen Placebo-Armen außer in Studie 12013A die ALT-Werte anstiegen. In der Studie 12013A war der Nalmefen-Arm dem Placebo numerisch überlegen. In den Studien 12014A, 12023A und CPH-101-0801 zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit der Nalmefen-Behandlung gegenüber der Placebo-Behandlung.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Studien 12014A, 12023A, 12013A und CPH-101-0801 sind aufgrund des ähnlichen Studiendesigns und der ähnlichen Fragestellung vergleichbar. Es liegt keine Heterogenität der Studienergebnisse vor ($p=0,591$; $I^2=0,0\%$). Die Studienergebnisse sind daher für eine metaanalytische Auswertung geeignet. Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Zum einen sind die Patienteneigenschaften (Geschlecht, Alter) und der Patientenstatus (ambulant), der in den Studien untersuchten Patienten, vergleichbar mit dem deutschen Versorgungskontext. Zum anderen wurde in allen Nalmefen-Studien die Pharmakotherapie von einer psychosozialen Therapie begleitet, was dem Zulassungsstatus von Nalmefen in Deutschland entspricht.

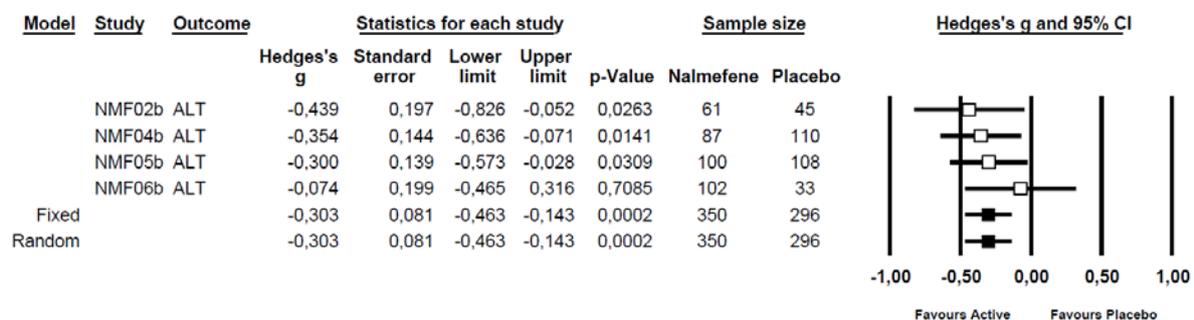


Abbildung 4-14: Meta-Analyse für den Endpunkt Alaninaminotransferase (ALT) aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Placebo ($I^2=0,0\%$, $p=0,591$) – 24 Wochen [NMF02b = CPH-101-0801; NMF04b = 12014A; NMF05b = 12023A; NMF06b = 12013A]

Der Gesamtschätzer (*Random Effect Model*) für den Endpunkt Alaninaminotransferase (ALT) zeigt bei homogener Datenlage nach 24 Wochen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Placebo ($p<0,001$).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Alaninaminotransferase (ALT) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-34: Adjustierte Ergebnisse für den Endpunkt Alaninaminotransferase (ALT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, FAS, MMRM) – 12 Wochen

Studie	Baseline n	Baseline Mittelwert geometrisch [IU/L] ± SD	Woche 12 n	Woche 12 Mittelwert geometrisch [IU/L] ± SD	Ratio NMF vs. PBO	95 % KI p-Wert
12014A						
Nalmefen	171	29,36 ± na	150	26,61 ± na	0,89	[0,81; 0,97]
Placebo	166	29,33 ± na	147	30,00 ± na		p = 0,0085
12023A						
Nalmefen	148	29,32 ± na	123	28,55 ± na	0,97	[0,85; 1,10]
Placebo	153	28,97 ± na	130	29,49 ± na		p = 0,6092
12013A						
Nalmefen	141	31,82 ± na	123	28,41 ± na	1,13	[0,94; 1,37]
Placebo	42	28,97 ± na	36	25,06 ± na		p = 0,1944
CPH-101-0801						
Nalmefen	96	38,67 ± na	78	36,69 ± na	0,91	[0,78; 1,07]
Placebo	70	42,89 ± na	57	40,29 ± na		p = 0,2509
Baseline Daten basieren auf FAS, OC KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo NMF: Nalmefen, PBO: Placebo, n: Anzahl der Patienten FAS: <i>Full Analysis Set</i> , MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measure</i> , OC: <i>Observed Cases</i> Quellen: 12014A, 12023A, 12013A – Lundbeck 2014a; CPH-101-0801 – Lundbeck 2013						

Die ALT-Baseline Werte zwischen den Behandlungsarmen Nalmefen und Placebo waren in allen vier Studien vergleichbar. In den Nalmefen-Armen aller vier Studien sowie im Placebo-Arm der Studien 12013A und CPH-101-0801 verbesserte sich nach 12 Wochen Behandlung der ALT-Wert, während in den Placebo-Armen der Studien 12014A und 12023A die ALT-Werte anstiegen. Die Studie 12014A zeigte eine statistisch signifikante Überlegenheit der Nalmefen-Behandlung gegenüber der Placebo-Behandlung nach 12-wöchiger Behandlung. In den Studien 12014A und CPH-101-0801 zeigte sich ein numerischer Vorteil des Nalmefen-Armes gegenüber dem Placebo-Arm.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Studien 12014A, 12023A, 12013A und CPH-101-0801 sind aufgrund des ähnlichen Studiendesigns und der ähnlichen Fragestellung vergleichbar. Bei der Untersuchung der Heterogenität für den vorliegenden Endpunkt zeigte sich eine Heterogenität von wahrscheinlich unbedeutendem Ausmaß ($p=0,237$; $I^2=29,3\%$). Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Zum einen sind die Patienteneigenschaften (Geschlecht, Alter) und der Patientenstatus (ambulant), der in den Studien untersuchten Patienten, vergleichbar mit dem deutschen Versorgungskontext. Zum anderen wurde in allen Nalmefen-Studien die Pharmakotherapie von einer psychosozialen Therapie begleitet, was dem Zulassungsstatus von Nalmefen in Deutschland entspricht.

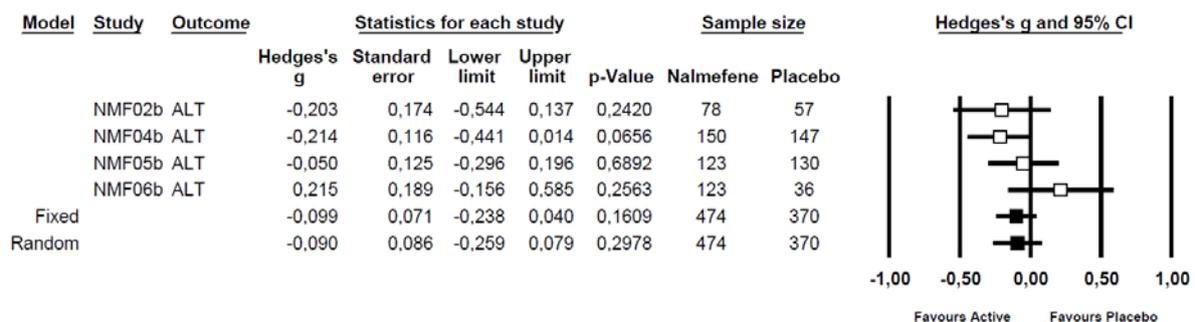


Abbildung 4-15: Meta-Analyse für den Endpunkt Alaninaminotransferase (ALT) aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Placebo ($I^2=29,3\%$, $p=0,237$) – 12 Wochen [NMF02b = CPH-101-0801; NMF04b = 12014A; NMF05b = 12023A; NMF06b = 12013A]

Der Gesamtschätzer (*Random Effect Model*) für den Endpunkt Alaninaminotransferase (ALT) zeigt bei homogener Datenlage nach 12 Wochen einen numerischen Vorteil von Nalmefen gegenüber Placebo ($p=0,298$).

4.3.1.3.1.6 Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-35: Operationalisierung für den Endpunkt Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT)

Studie	Operationalisierung
12014A	<p>CDT (<i>Kohlenhydrat defizientes Transferrin</i>)</p> <p>Die Bestimmung des biochemischen Markers CDT ist ein spezifischer Labortest im Serum, der zur Diagnostik von chronischem Alkoholmissbrauch und zur Überwachung und Erfolgskontrolle einer Alkoholentzugstherapie verwendet wird.</p> <p>Die CDT-Konzentrationen wurden beim Screening (Woche -2/-1) sowie in Woche 12, 24 und 28 bestimmt.</p> <p>Die adjustierte Änderung der CDT-Werte im Vergleich zu Baseline 1 wurde mittels MMRM-Modell und unter Verwendung der OC-Daten analysiert.</p>
12023A	<p>CDT (<i>Kohlenhydrat defizientes Transferrin</i>)</p> <p>Die Bestimmung des biochemischen Markers CDT ist ein spezifischer Labortest im Serum, der zur Diagnostik von chronischem Alkoholmissbrauch und zur Überwachung und Erfolgskontrolle einer Alkoholentzugstherapie verwendet wird.</p> <p>Die CDT-Konzentrationen wurden beim Screening (Woche -2/-1) sowie in Woche 12, 24 und 28 bestimmt.</p> <p>Die adjustierte Änderung der CDT-Werte im Vergleich zu Baseline 1 wurde mittels MMRM-Modell und unter Verwendung der OC-Daten analysiert.</p>
12013A	<p>CDT (<i>Kohlenhydrat defizientes Transferrin</i>)</p> <p>Die Bestimmung des biochemischen Markers CDT ist ein spezifischer Labortest im Serum, der zur Diagnostik von chronischem Alkoholmissbrauch und zur Überwachung und Erfolgskontrolle einer Alkoholentzugstherapie verwendet wird.</p> <p>Die CDT-Konzentrationen wurden beim Screening (Woche -2/-1) sowie in Woche 12, 24, 36 und 52 bestimmt.</p> <p>Die adjustierte Änderung der CDT-Werte im Vergleich zu Baseline 1 wurde mittels MMRM-Modell und unter Verwendung der OC-Daten analysiert.</p>
CPH-101-0801	<p>CDT (<i>Kohlenhydrat defizientes Transferrin</i>)</p> <p>Die Bestimmung des biochemischen Markers CDT ist ein spezifischer Labortest im Serum, der zur Diagnostik von chronischem Alkoholmissbrauch und zur Überwachung und Erfolgskontrolle einer Alkoholentzugstherapie verwendet wird.</p> <p>Die CDT-Konzentrationen wurden beim Screening (Woche -2) sowie in Woche 12 und 28 bestimmt.</p> <p>Die adjustierte Änderung der CDT-Werte im Vergleich zu Baseline wurde mittels MMRM-Modell und unter Verwendung der OC-Daten analysiert.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
12014A	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig
12023A	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig
12013A	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig
CPH-101-0801	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

12014A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT)“ der Studie 12014A wird als „niedrig“ bewertet.

12023A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT)“ der Studie 12023A wird als „niedrig“ bewertet.

12013A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT)“ der Studie 12013A wird als „niedrig“ bewertet.

CPH-101-0801

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT)“ der Studie CPH-101-0801 wird als „niedrig“ bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, FAS, MMRM) – 24 Wochen

Studie	Baseline n	Baseline Mittelwert %CDT- Wert ± SD	Woche 24 n	Woche 24 Mittelwert %CDT- Wert ± SD	Adjustierte Änderung in Woche 24 zu Baseline Mittelwert %CDT- Wert ± SE	Änderung %CDT-Wert Differenz NMF vs. PBO ± SE [95 % KI] p-Wert
12014A						
Nalmefen	170	2,75 ± 1,65	85	2,4 ± 1,4	-0,15 ± 0,13	-0,11 ± 0,13
Placebo	166	2,57 ± 1,34	111	2,6 ± 1,6	-0,03 ± 0,12	[-0,36; 0,13] p = 0,3630
12023A						
Nalmefen	138	2,94 ± 1,75	93	2,7 ± 1,4	-0,24 ± 0,12	-0,28 ± 0,16
Placebo	150	2,64 ± 1,46	101	3,0 ± 1,7	0,04 ± 0,13	[-0,59; 0,03] p = 0,0734
12013A						
Nalmefen	141	2,87 ± 1,75	101	2,4 ± 1,1	-0,31 ± 0,13	-0,23 ± 0,22
Placebo	41	2,99 ± 1,89	33	2,8 ± 2,3	-0,08 ± 0,21	[-0,67; 0,21] p = 0,3034
CPH-101-0801*						
Nalmefen	95	3,44 ± 1,91	61	3,3 ± 2,4	-0,27 ± 0,19	-0,13 ± 0,27
Placebo	70	3,87 ± 1,91	45	3,7 ± 2,6	-0,14 ± 0,21	[-0,66; 0,41] p = 0,6386
Baseline Daten basieren auf FAS, OC SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo NMF: Nalmefen, PBO: Placebo, n: Anzahl der Patienten FAS: Full Analysis Set, MMRM: Mixed Model Repeated Measure, OC: Observed Cases * Datenerhebung zu Therapieende in Woche 28 Quellen: 12014A, 12023A, 12013A – Lundbeck 2014a, Lundbeck 2014e; CPH-101-0801 – Lundbeck 2013, Lundbeck 2014e						

Die CDT-Baseline Werte zwischen den Behandlungsarmen Nalmefen und Placebo waren in allen vier Studien vergleichbar. In den Studien 12014A, 12013A und CPH-101-0801 verringerte sich nach 24 Wochen bzw. 28 Wochen (CPH-101-801) Behandlung der CDT-Wert sowohl in der Nalmefen-Gruppe als auch in der Placebo-Gruppe. In der Studien 12023A verringerte sich der CDT-Wert in der Nalmefen-Gruppe nach 24-wöchiger Behandlung,

wohingegen er in der Placebo-Gruppe anstieg. In allen vier Studien zeigte sich ein numerischer Vorteil von Nalmefen versus Placebo.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Studien 12014A, 12023A, 12013A und CPH-101-0801 sind aufgrund des ähnlichen Studiendesigns und der ähnlichen Fragestellung vergleichbar. Es liegt keine Heterogenität der Studienergebnisse vor ($p=0,913$; $I^2=0,0\%$). Die Studienergebnisse sind daher für eine metaanalytische Auswertung geeignet. Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Zum einen sind die Patienteneigenschaften (Geschlecht, Alter) und der Patientenstatus (ambulant), der in den Studien untersuchten Patienten, vergleichbar mit dem deutschen Versorgungskontext. Zum anderen wurde in allen Nalmefen-Studien die Pharmakotherapie von einer psychosozialen Therapie begleitet, was dem Zulassungsstatus von Nalmefen in Deutschland entspricht.

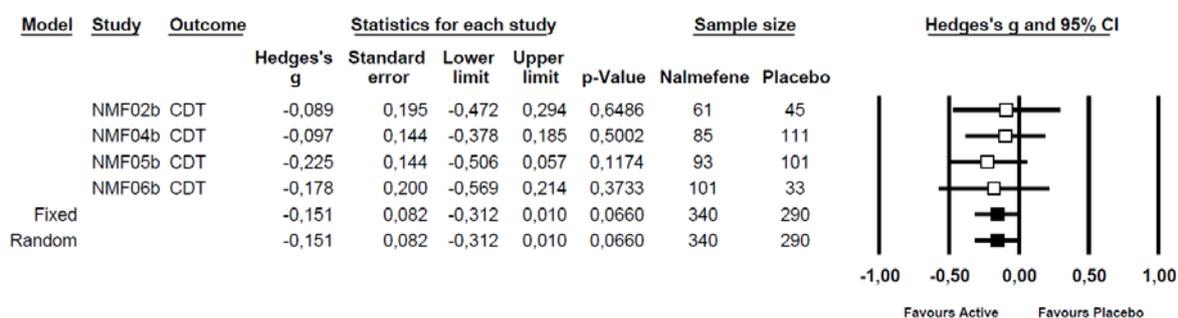


Abbildung 4-16: Meta-Analyse für den Endpunkt Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT) aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Placebo ($I^2=0,0\%$, $p=0,913$) – 24 Wochen

[NMF02b = CPH-101-0801; NMF04b = 12014A; NMF05b = 12023A; NMF06b = 12013A]

Der Gesamtschätzer (*Random Effect Model*) für den Endpunkt Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT) zeigt bei homogener Datenlage nach 24 Wochen einen numerischen Vorteil von Nalmefen gegenüber Placebo ($p=0,066$).

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, FAS, MMRM) – 12 Wochen

Studie	Baseline n	Baseline Mittelwert %CDT- Wert ± SD	Woche 12 n	Woche 12 Mittelwert %CDT- Wert ± SD	Adjustierte Änderung in Woche 12 zu Baseline Mittelwert %CDT- Wert ± SE	Änderung %CDT-Wert Differenz NMF vs. PBO ± SE [95 % KI] p-Wert
12014A						
Nalmefen	170	2,75 ± 1,65	147	2,7 ± 1,6	-0,17 ± 0,12	-0,16 ± 0,12
Placebo	166	2,57 ± 1,34	148	2,6 ± 1,6	-0,01 ± 0,12	[-0,39; 0,07] p = 0,1810
12023A						
Nalmefen	138	2,94 ± 1,75	117	2,8 ± 1,5	-0,24 ± 0,11	-0,26 ± 0,13
Placebo	150	2,64 ± 1,46	124	2,8 ± 1,5	-0,01 ± 0,11	[-0,51; 0,00] p = 0,0536
12013A						
Nalmefen	141	2,87 ± 1,75	123	2,6 ± 1,5	-0,15 ± 0,13	0,04 ± 0,23
Placebo	41	2,99 ± 1,89	36	2,7 ± 1,9	-0,19 ± 0,21	[-0,41; 0,48] p = 0,8692
CPH-101-0801*						
Nalmefen	95	3,44 ± 1,91	77	3,6 ± 2,3	-0,06 ± 0,15	-0,12 ± 0,20
Placebo	70	3,87 ± 1,91	57	3,8 ± 2,0	0,06 ± 0,17	[-0,52; 0,29] p = 0,5650
Baseline Daten basieren auf FAS, OC SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo NMF: Nalmefen, PBO: Placebo, n: Anzahl der Patienten FAS: Full Analysis Set, MMRM: Mixed Model Repeated Measure, OC: Observed Cases Quellen: 12014A, 12023A, 12013A – Lundbeck 2014a, Lundbeck 2014e; CPH-101-0801 – Lundbeck 2013, Lundbeck 2014e						

Die CDT-Baseline Werte zwischen den Behandlungsarmen Nalmefen und Placebo waren in allen vier Studien vergleichbar. In den Studien 12014A, 12023A und 12013A verringerte sich nach 12 Wochen Behandlung der CDT-Wert sowohl in der Nalmefen-Gruppe als auch in der Placebo-Gruppe. In der Studie CPH-101-0801 verringerte sich der CDT-Wert in der Nalmefen-Gruppe nach 12-wöchiger Behandlung, wohingegen er in der Placebo-Gruppe

anstieg. In den Studien 12014A, 12023A und CPH-101-0801 zeigte sich ein numerischer Vorteil von Nalmefen versus Placebo.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Studien 12014A, 12023A, 12013A und CPH-101-0801 sind aufgrund des ähnlichen Studiendesigns und der ähnlichen Fragestellung vergleichbar. Es liegt keine Heterogenität der Studienergebnisse vor ($p=0,776$; $I^2=0,0\%$). Die Studienergebnisse sind daher für eine metaanalytische Auswertung geeignet. Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Zum einen sind die Patienteneigenschaften (Geschlecht, Alter) und der Patientenstatus (ambulant), der in den Studien untersuchten Patienten, vergleichbar mit dem deutschen Versorgungskontext. Zum anderen wurde in allen Nalmefen-Studien die Pharmakotherapie von einer psychosozialen Therapie begleitet, was dem Zulassungsstatus von Nalmefen in Deutschland entspricht.

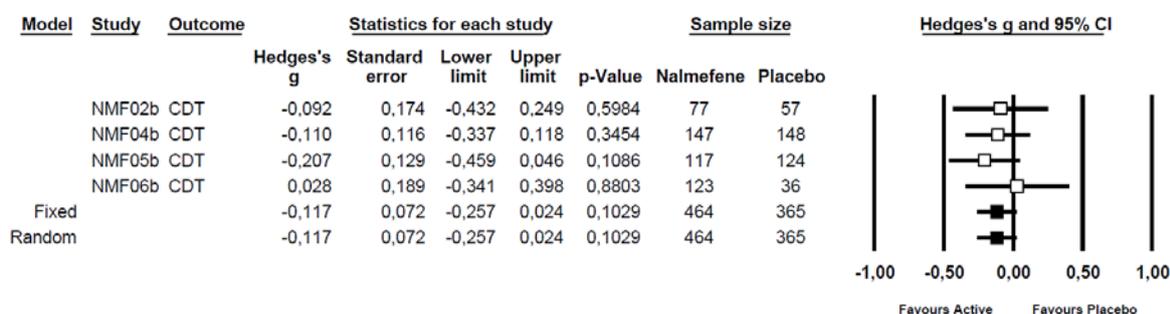


Abbildung 4-17: Meta-Analyse für den Endpunkt Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT) aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Placebo ($I^2=0,0\%$, $p=0,776$) – 12 Wochen

[NMF02b = CPH-101-0801; NMF04b = 12014A; NMF05b = 12023A; NMF06b = 12013A]

Der Gesamtschätzer (*Random Effect Model*) für den Endpunkt Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT) zeigt bei homogener Datenlage nach 12 Wochen einen numerischen Vorteil von Nalmefen gegenüber Placebo ($p=0,103$).

4.3.1.3.1.7 Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-39: Operationalisierung für den Endpunkt Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

Studie	Operationalisierung
12014A	<p>Ein unerwünschtes Ereignis ist jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das innerhalb einer klinischen Studie auftritt und welches nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang zu der Behandlung innerhalb der klinischen Studie steht.</p> <p>Es wurde zwischen unerwünschten Ereignissen, die vor Medikationsbeginn (<i>pre-treatment adverse event</i>) auftraten und zwischen unerwünschten Ereignissen, die nach der Einnahme der ersten Medikation oder am gleichen Tag der ersten Medikationseinnahme aufgetreten sind (<i>treatment-emergent adverse event</i>, TEAE), unterschieden.</p> <p>TEAEs, die vom selben Patienten mehr als einmal berichtet wurden, wurden nur einmal pro Periode gezählt und dabei wurde die maximale berichtete Intensität verwendet.</p> <p>Die Kodierung erfolgte durch Anwendung des geringsten Levels gemäß MedDRA Version 13.0.</p>
12023A	<p>Ein unerwünschtes Ereignis ist jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das innerhalb einer klinischen Studie auftritt und welches nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang zu der Behandlung innerhalb der klinischen Studie steht.</p> <p>Es wurde zwischen unerwünschten Ereignissen, die vor Medikationsbeginn (<i>pre-treatment adverse event</i>) auftraten und zwischen unerwünschten Ereignissen, die nach der Einnahme der ersten Medikation oder am gleichen Tag der ersten Medikationseinnahme aufgetreten sind (<i>treatment-emergent adverse event</i>, TEAE), unterschieden.</p> <p>TEAEs, die vom selben Patienten mehr als einmal berichtet wurden, wurden nur einmal pro Periode gezählt und dabei wurde die maximale berichtete Intensität verwendet.</p> <p>Die Kodierung erfolgte durch Anwendung des geringsten Levels gemäß MedDRA Version 13.0.</p>
12013A	<p>Ein unerwünschtes Ereignis ist jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das innerhalb einer klinischen Studie auftritt und welches nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang zu der Behandlung innerhalb der klinischen Studie steht.</p> <p>Es wurde zwischen unerwünschten Ereignissen, die vor Medikationsbeginn (<i>pre-treatment adverse event</i>) auftraten und zwischen unerwünschten Ereignissen, die nach der Einnahme der ersten Medikation oder am gleichen Tag der ersten Medikationseinnahme aufgetreten sind (<i>treatment-emergent adverse event</i>, TEAE), unterschieden.</p> <p>TEAEs welche am Tag der Visite 17 auftraten wurden der MTP (<i>main treatment period</i>) zugeordnet.</p> <p>TEAEs, die vom selben Patienten mehr als einmal berichtet wurden, wurden nur einmal pro Periode gezählt und dabei wurde die maximale berichtete Intensität verwendet.</p> <p>Die Kodierung erfolgte durch Anwendung des geringsten Levels gemäß MedDRA Version 13.0.</p>
CPH-101-801	<p>Ein unerwünschtes Ereignis ist jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das innerhalb einer klinischen Studie auftritt und welches nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang zu der Behandlung innerhalb der klinischen Studie steht.</p> <p>Es wurde zwischen unerwünschten Ereignissen, die vor Medikationsbeginn (<i>pre-treatment adverse event</i>) auftraten und zwischen unerwünschten Ereignissen, die nach der Einnahme der ersten Medikation oder am gleichen Tag der ersten Medikationseinnahme aufgetreten sind (<i>treatment-emergent adverse event</i>, TEAE), unterschieden.</p> <p>Die Kodierung erfolgte durch Anwendung des geringsten Levels gemäß MedDRA Version 13.0.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
12014A	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig
12023A	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig
12013A	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig
CPH-101-801	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

12014A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ der Studie 12014A wird insgesamt mit „niedrig“ eingestuft.

12023A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All*

Patients Treated Set). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ der Studie 12023A wird insgesamt mit „niedrig“ eingestuft.

12013A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ der Studie 12013A wird insgesamt mit „niedrig“ eingestuft.

CPH-101-0801

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ der Studie CPH-101-0801 wird insgesamt mit „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, APTS)

Studie	Baseline N	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse n (%)	Relatives Risiko [95% KI] p-Wert
12014A			3,30
Nalmefen	179	49 (27,4)	[1,90; 5,76]
Placebo	169	14 (8,3)	p<0,0001
12023A			0,78
Nalmefen	152	9 (5,9)	[0,34; 1,80]
Placebo	158	12 (7,6)	p=0,6536
12013A			na
Nalmefen	144	20 (13,9)	
Placebo	42	0 (0,0)	
CPH-101-801			6,10
Nalmefen	99	17 (17,2)	[1,45; 25,55]
Placebo	71	2 (2,8)	p=0,0028
n: Anzahl der Patienten UE: Unerwünschte Ereignisse *APTS: All Patients Treated Set Quelle: Lundbeck 2014e			

In den Studien 12014A, 12013A und CPH-101-0801 beendeten in der Nalmefen-Gruppe mehr Patienten die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen vorzeitig als in der Placebo-Gruppe. In der Studie 12023A war die Studienabbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen in der Placebo-Gruppe höher als in der Nalmefen-Gruppe.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es werden die Ergebnisse zum Relativen Risiko dargestellt. Ergebnisse zum Odds Ratio und zur Risikodifferenz sind im Bericht des indirekten Vergleiches dargestellt (Schnitker/Schnitker 2014c).

Die Studien 12014A, 12023A, 12013A und CPH-101-0801 sind aufgrund des ähnlichen Studiendesigns und der ähnlichen Fragestellung vergleichbar. Es zeigt sich bei der Auswertung des vorliegenden Endpunktes eine Heterogenität substanziellen Ausmaßes ($I^2=73,1\%$; $p=0,011$). Die substanzielle Heterogenität wird durch das Fehlen ansteigender Abbruchraten aufgrund von unerwünschten Ereignissen in der Studie 12023A verursacht. Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Zum einen sind die Patienteneigenschaften (Geschlecht, Alter) und der Patientenstatus (ambulant), der in den Studien untersuchten Patienten, vergleichbar mit dem deutschen Versorgungskontext. Zum anderen wurde in allen Nalmefen-Studien die Pharmakotherapie von einer psychosozialen Therapie begleitet, was dem Zulassungsstatus von Nalmefen in Deutschland entspricht.

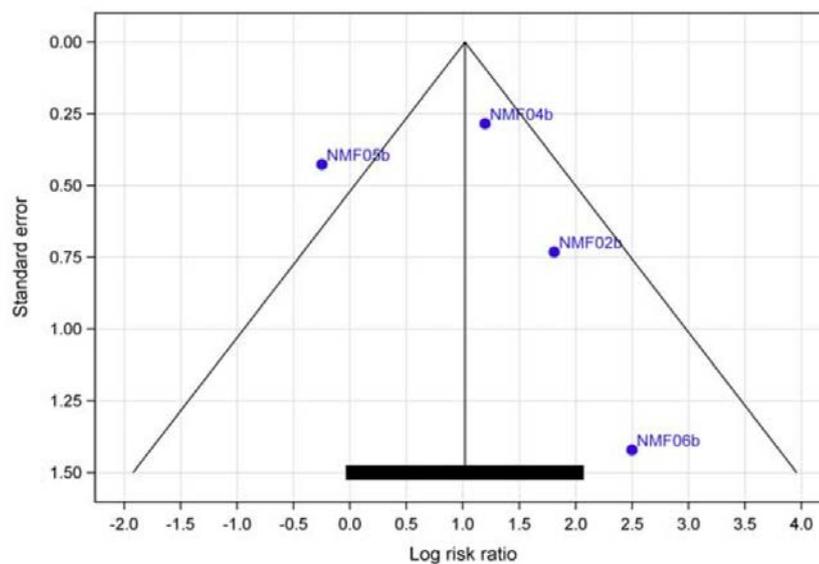


Abbildung 4-18: Funnel-Plot für den Endpunkt Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Placebo – Relatives Risiko ($I^2=73,1\%$; $p=0,011$)

[NMF02b = CPH-101-0801; NMF04b = 12014A; NMF05b = 12023A; NMF06b = 12013A]

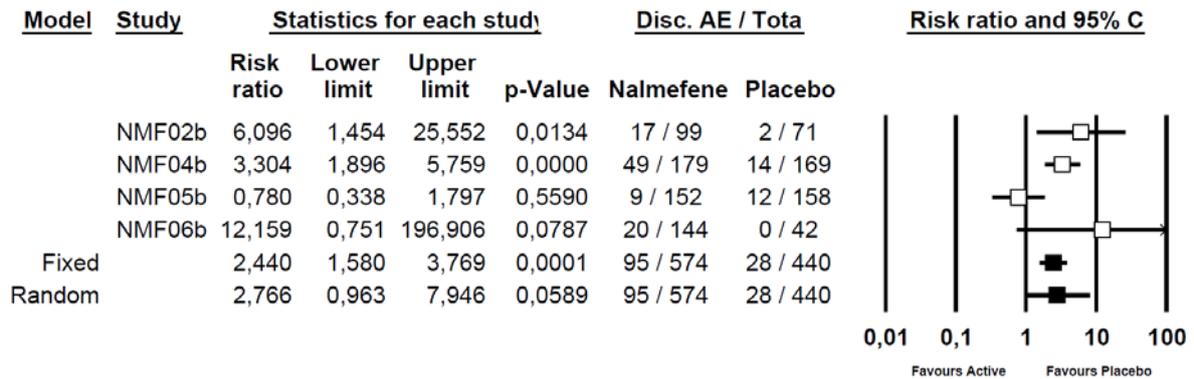


Abbildung 4-19: Meta-Analyse für den Endpunkt Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus – Relatives Risiko ($I^2=73,1\%$; $p=0,011$)

[NMF02b = CPH-101-0801; NMF04b = 12014A; NMF05b = 12023A; NMF06b = 12013A]

Der Gesamtschätzer (*Random Effect Model*) für den Endpunkt Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigt bei substanzieller Heterogenität der Datenlage einen numerischen Vorteil von Placebo gegenüber Nalmefen ($p=0,059$).

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Hinsichtlich der co-primären Endpunkte *Schwere Trinktage (HDD)* und *Gesamtalkoholkonsum (TAC)* werden die Interaktionstests zu folgenden Effektmodifikatoren dargestellt:

- Geschlecht (weiblich und männlich)
- Alter (<65 Jahre und ≥65 Jahre)
- Schweregrad der Erkrankung (ADS <14 und ADS ≥14 nach Skinner/Horn 1984)
- Länder (Belgien, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Lettland, Litauen, Österreich, Polen, Portugal, Russland, Schweden, Spanien, Tschechien, Ukraine, Ungarn)

Die Aussagen zu den Subgruppenanalysen sind aufgrund der sehr geringen Fallzahlen limitiert. Aufgrund der geringen Fallzahlen wurden keine Zentrumseffekte dargestellt. Die Analysen werden für den in Deutschland gültigen maximalen Behandlungszeitraum und a priori festgelegten Studienzeitraum von 24 Wochen dargestellt.

4.3.1.3.2.1 Trinkhäufigkeit stratifiziert nach Geschlecht – RCT

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt Trinkhäufigkeit stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, OC, MMRM) – 24 Wochen

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Gruppenunterschied Mittelwert HDD/Monat (SE) [95% KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
	Nalmefen		Placebo			
	N	Veränderung Mittelwert HDD/Monat (SE)	N	Veränderung Mittelwert HDD/Monat (SE)		
12014A						
weiblich	31	-11,2 (1,5)	49	-9,0 (1,3)	-2,2 (1,8) [-5,7;1,3] p=0,2163	p=0,2502
männlich	54	-12,0 (1,2)	65	-7,2 (1,1)	-4,8 (1,4) [-7,6;-2,0] p=0,0007	
12023A						
weiblich	29	-13,8 (1,6)	34	-7,3 (1,5)	-6,6 (2,1) [-10,8;-2,4] p=0,0021	p=0,0245
männlich	74	-12,5 (1,1)	77	-11,6 (1,1)	-0,9 (1,4) [-3,6;1,9] p=0,5389	
12013A						
weiblich	25	-9,7 (1,5)	9	-8,2 (2,6)	-1,5 (2,9) [-7,3;4,3] p=0,6083	p=0,6690
männlich	77	-9,5 (0,9)	23	-6,5 (1,6)	-3,0 (1,7) [-6,3;0,4] p=0,0839	
CPH 101-0801*						
weiblich	13	-9,0 (1,9)	9	-6,1 (2,3)	-2,9 (2,9) [-8,7;2,8] p=0,3181	p=0,8251
männlich	49	-8,6 (1,1)	35	-4,9 (1,3)	-3,7 (1,6) [-6,8;-0,5] p=0,0223	

Daten basieren auf FAS, OC

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten

HDD: *Heavy Drinking Days*, FAS: *Full Analysis Set*, MMRM: *Mixed Model Repeated Measures*, OC: *Observed Cases*

* Daten zu Therapieende

Die Interaktionstests zeigten in den Studien 12014A, 12013A und CPH 101-0801 kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht (p jeweils > 0,2). Die Studie 12023A zeigte einen Beleg Effektmodifikation durch das Geschlecht (p=0.0245). Die Gesamtbetrachtung aller 4 Studien ergibt insgesamt kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht auf den Endpunkt Trinkhäufigkeit.

4.3.1.3.2.2 Trinkhäufigkeit stratifiziert nach Alter – RCT

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Trinkhäufigkeit stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, OC, MMRM) – 24 Wochen

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Gruppenunterschied Mittelwert HDD/Monat (SE) [95% KI] p-Wert	Interaktions- test p-Wert
	N	Veränderung Mittelwert HDD/Monat (SE)	N	Veränderung Mittelwert HDD/Monat (SE)		
12014A						
< 65 Jahre	77	-11,8 (1,1)	104	-7,8 (1,0)	-3,9 (1,2) [-6,2;-1,6] p=0,0008	p=0,4445
≥ 65 Jahre	8	-10,5 (2,6)	10	-9,5 (2,7)	-1,0 (3,6) [-8,1;6,0] p=0,7704	
12023A						
< 65 Jahre	99	-12,7 (1,0)	109	-10,0 (0,9)	-2,7 (1,2) [-5,1;-0,4] p=0,0225	p=0,2703
≥ 65 Jahre	4	-15,9 (4,5)	2	-21,9 (6,5)	6,0 (7,8) [-9,4;21,5] p=0,4434	

12013A						
< 65 Jahre	96	-10,0 (0,9)	30	-7,4 (1,4)	-2,6 (1,5) [-5,6;0,4] p=0,0853	p=0,9587
≥ 65 Jahre	6	-8,4 (2,9)	2	-5,5 (5,3)	-2,9 (5,8) [-14,5;8,6] p=0,6162	
CPH 101-0801*						
< 65 Jahre	61	-8,6 (1,0)	43	-4,8 (1,2)	-3,8 (1,4) [-6,5;-1,1] p=0,0059	p=0,1386
≥ 65 Jahre	1	-5,3 (6,8)	1	-15,2 (6,0)	9,9 (9,1) [-8,1;27,9] p=0,2787	
Daten basieren auf FAS, OC SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten HDD: <i>Heavy Drinking Days</i> , FAS: <i>Full Analysis Set</i> , MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i> , OC: <i>Observed Cases</i> * Daten zu Therapieende Quelle: Lunbeck 2014c						

Die Interaktionstests zeigten in den Studien 12014A, 12013A und 12023A kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter (p jeweils > 0,2). Die Studie CPH 101-0801 zeigte einen Hinweis auf Effektmodifikation durch das Alter (p=0.1386). Die Gesamtbetrachtung aller 4 Studien ergibt insgesamt kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter auf den Endpunkt Trinkhäufigkeit.

4.3.1.3.2.3 Trinkhäufigkeit stratifiziert nach Schweregrad der Alkoholabhängigkeit – RCT

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt Trinkhäufigkeit stratifiziert nach Schweregrad der Alkoholabhängigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, OC, MMRM) – 24 Wochen

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Gruppenunterschied Mittelwert HDD/Monat (SE) [95% KI] p-Wert	Interaktions-test p-Wert
	N	Veränderung Mittelwert HDD/Monat (SE)	N	Veränderung Mittelwert HDD/Monat (SE)		
12014A						
ADS <14	56	-11,6 (1,2)	77	-7,7 (1,1)	-3,9 (1,4) [-6,6;-1,2] p=0,0049	p=0,7813
ADS ≥14	29	-11,6 (1,5)	37	-8,4 (1,4)	-3,2 (1,9) [-7,0;0,5] p=0,0889	
12023A						
ADS <14	44	-13,3 (1,4)	53	-10,1 (1,3)	-3,1 (1,8) [-6,6;0,4] p=0,0795	p=0,7475
ADS ≥14	58	-12,7 (1,2)	57	-10,3 (1,2)	-2,4 (1,6) [-5,5;0,8] p=0,1414	
12013A						
ADS <14	36	-9,7 (1,3)	11	-6,8 (2,3)	-2,9 (2,5) [-7,8;2,0] p=0,2389	p=0,9432
ADS ≥14	59	-9,7 (1,1)	19	-6,6 (1,7)	-3,1 (1,9) [-6,8;0,6] p=0,0950	
CPH 101-0801*						
ADS <14	19	-11,2 (1,7)	8	-5,5 (2,5)	-5,7 (2,9) [-11,5;0,1] p=0,0538	p=0,2922
ADS ≥14	43	-7,1 (1,2)	35	-5,0 (1,3)	-2,1 (1,6) [-5,3;1,0] p=0,1768	

Daten basieren auf FAS, OC

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten

HDD: *Heavy Drinking Days*, FAS: *Full Analysis Set*, MMRM: *Mixed Model Repeated Measures*, OC: *Observed Cases*, ADS: *Alcohol Dependence Scale*

* Daten zu Therapieende

Quelle: Lunbeck 2014c

Hinsichtlich des Schweregrades der Alkoholabhängigkeit lagen alle Interaktionstests bei $p > 0,2$. Insgesamt ergibt sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung auf den Endpunkt Trinkhäufigkeit.

4.3.1.3.2.4 Trinkhäufigkeit stratifiziert nach Ländern – RCT

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Trinkhäufigkeit stratifiziert nach Ländern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, OC, MMRM) – 24 Wochen

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Gruppenunterschied Mittelwert HDD/Monat (SE) [95% KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
	Nalmefen		Placebo			
	N	Veränderung Mittelwert HDD/Monat (SE)	N	Veränderung Mittelwert HDD/Monat (SE)		
12014A						
Österreich	2	-11,4 (5,7)	3	-7,5 (4,4)	-3,9 (7,2) [-18,2;10,3] p=0,5887	p=0,9300
Deutschland	59	-14,4 (1,0)	73	-10,5 (0,9)	-3,9 (1,4) [-6,6;-1,2] p=0,0051	
Finnland	15	-10,4 (2,0)	28	-5,9 (1,6)	-4,5 (2,5) [-9,4; 0,4] p=0,0734	
Schweden	9	-12,0 (2,3)	10	-10,3 (2,4)	-1,8 (3,3) [-8,3; 4,8] p=0,5996	

12023A						
Ergebnisse mit Polen						
Belgien	6	-11,5 (3,4)	3	2,1 (4,3)	-13,5 (5,5) [-24,3; -2,8] p=0,0137	p=0,1849
Tschechien	6	-18,0 (3,6)	9	-13,0 (3,1)	-5,0 (4,7) [-14,2; 4,2] p=0,2847	
Spanien	10	-12,4 (2,6)	9	-9,6 (2,8)	-2,8 (3,8) [-10,2; 4,7] p=0,4663	
Frankreich	46	-9,7 (1,3)	57	-6,2 (1,2)	-3,5 (1,7) [-6,8; -0,2] p=0,0405	
Italien	6	-14,3 (3,2)	9	-14,3 (2,9)	0,1 (4,3) [-8,5; 8,6] p=0,9852	
Polen	20	-12,7 (2,0)	23	-15,1 (1,9)	2,4 (2,6) [-2,6; 7,5] p=0,3454	
Portugal	9	-15,5 (3,1)	1	-10,3 (7,8)	-5,2 (8,4) [-21,7; 11,4] p=0,5393	
Ergebnisse ohne Polen						
Belgien	6	-12,6 (3,7)	3	1,1 (4,6)	-13,7 (5,9) [-25,3; -2,1] p=0,0209	p=0,6090
Tschechien	6	-18,7 (3,9)	9	-13,6 (3,4)	-5,1 (5,0) [-15,0; 4,9] p=0,3160	
Spanien	10	-13,3 (2,8)	9	-10,5 (3,0)	-2,8 (4,1) [-10,9; 5,3] p=0,4947	
Frankreich	46	-10,6 (1,4)	57	-7,1 (1,2)	-3,5 (1,8) [-7,1; 0,1] p=0,0574	
Italien	6	-15,3 (3,5)	9	-15,2 (3,1)	-0,1 (4,7) [-9,4; 9,2] p=0,9816	
Portugal	9	-16,5 (3,3)	1	-11,7 (8,6)	-4,8 (9,2) [-23,0; 13,3] p=0,5981	

12013A						
Tschechien	19	-12,2 (1,6)	6	-12,9 (2,9)	0,8 (3,3) [-5,8; 7,3] p=0,8147	p=0,4182
Estland	10	-8,8 (2,2)	4	-0,9 (3,6)	-7,9 (4,2) [-16,4; 0,5] p=0,0636	
Großbritannien	17	-6,8 (1,7)	11	-2,2 (2,3)	-4,6 (2,7) [-9,9; 0,7] p=0,0910	
Ungarn	2	5,7 (5,4)	1	6,6 (7,5)	-1,0 (9,1) [-19,0; 17,1] p=0,9145	
Litauen	4	-6,7 (3,7)	2	-14,3 (5,3)	7,6 (6,4) [-5,1; 20,3] p=0,2401	
Lettland	5	-7,5 (3,3)	2	-12,4 (5,3)	4,9 (6,2) [-7,3; 17,2] p=0,4260	
Polen	15	-11,7 (1,8)	1	-11,8 (5,6)	0,1 (5,9) [-11,6; 11,7] p=0,9914	
Russland	10	-12,8 (2,2)	2	-15,6 (5,3)	2,8 (5,6) [-8,3; 14,0] p=0,6145	
Slovakei	4	-15,4 (3,7)	1	-16,6 (7,4)	1,2 (8,3) [-15,2; 17,5] p=0,8894	
Ukraine	16	-13,2 (1,9)	2	-6,1 (4,5)	-7,1 (4,7) [-16,5; 2,3] p=0,1364	
CPH 101-0801						
Die Studie wurde nur in Finnland durchgeführt						
Daten basieren auf FAS, OC SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten HDD: <i>Heavy Drinking Days</i> , FAS: <i>Full Analysis Set</i> , MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i> , OC: <i>Observed Cases</i> Quelle: Lunbeck 2014c						

Die Interaktionstests hinsichtlich „Länder“ ergaben bei den Studien 12014A und 12013A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation. Die Studie CPH 101-0801 wurde nur in Finnland durchgeführt, so dass keine Subgruppen gebildet werden konnten. In der Studie 12023A ergab sich ein Hinweis auf Effektmodifikation. Diese war durch das Land Polen zu begründen. Bei Ausschluss der Daten aus Polen lag kein Hinweis auf Effektmodifikation vor. Insgesamt ergibt sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Studienländer auf den Endpunkt Trinkhäufigkeit.

4.3.1.3.2.5 Trinkmenge stratifiziert nach Geschlecht – RCT

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Trinkmenge stratifiziert nach Geschlecht aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, OC, MMRM) – 24 Wochen

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Gruppenunterschied Mittelwert TAC in g Alkohol/Tag (SE) [95% KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
	Nalmefen		Placebo			
	N	Veränderung Mittelwert TAC in g Alkohol/Tag (SE)	N	Veränderung Mittelwert TAC in g Alkohol/Tag (SE)		
12014A						
Weiblich	31	-61,7 (5,9)	49	-51,3 (5,5)	-10,4 (7,0) [-24,1;3,4] p=0,1383	p=0,1388
Männlich	54	-54,3 (4,8)	65	-30,6 (4,4)	-23,6 (5,6) [-34,6;-12,7] p<0,0001	
12023A						
Weiblich	29	-75,3 (7,0)	34	-55,6 (6,5)	-19,7 (9,1) [-37,6;-1,8] p=0,0309	p=0,2141
Männlich	74	-66,5 (4,6)	77	-60,4 (4,6)	-6,1 (6,0) [-17,9;5,7] p=0,3088	
12013A						
Weiblich	25	-55,1 (7,3)	9	-48,2 (12,3)	-6,9 (14,0) [-34,7;20,9] p=0,6243	p=0,5125
Männlich	77	-53,0 (4,4)	23	-35,4 (7,4)	-17,6 (8,1) [-33,6;-1,6] p=0,0316	
CPH 101-0801*						
Weiblich	13	-50,3 (9,5)	9	-33,4 (11,2)	-17,0 (13,9) [-44,4;10,4] p=0,2228	p=0,8871
Männlich	49	-45,8 (5,3)	35	-26,5 (6,1)	-19,3 (7,5) [-34,1;-4,4] p=0,0114	

Daten basieren auf FAS, OC

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten

TAC: *Total Alcohol Consumption*, FAS: *Full Analysis Set*, MMRM: *Mixed Model Repeated Measures*, OC: *Observed Cases*

* Daten zu Therapieende

Quelle: Lunbeck 2014c

Die Interaktionstests zeigten in den Studien 12013A, 12023A und CPH 101-0801 kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht (p jeweils > 0,2). Die Studie 12014A zeigte einen Hinweis auf Effektmodifikation durch das Geschlecht (p=0.1388). Die Gesamtbetrachtung aller 4 Studien ergibt insgesamt kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht auf den Endpunkt Trinkmenge.

4.3.1.3.2.6 Trinkmenge stratifiziert nach Alter – RCT

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt Trinkmenge stratifiziert nach Alter aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, OC, MMRM) – 24 Wochen

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Gruppenunterschied Mittelwert TAC in g Alkohol/Tag (SE) [95% KI] p-Wert	Interaktions- test p-Wert
	Nalmefen		Placebo			
	N	Veränderung Mittelwert TAC in g Alkohol/Tag (SE)	N	Veränderung Mittelwert TAC in g Alkohol/Tag (SE)		
12014A						
< 65 Jahre	77	-59,3 (4,3)	104	-39,9 (4,0)	-19,4 (4,6) [-28,5;-10,3] p<0,0001	p=0,4559
≥ 65 Jahre	8	-50,7 (10,2)	10	-42,5 (10,5)	-8,3 (14,2) [-36,2;19,7] p=0,5610	
12023A						
< 65 Jahre	99	-69,7 (4,0)	109	-59,4 (4,0)	-10,4 (5,0) [-20,3;-0,4] p=0,0408	p=0,4097
≥ 65 Jahre	4	-88,6 (18,9)	2	-106,0 (27,7)	17,4 (33,3) [-48,2;83,1] p=0,6011	

12013A						
< 65 Jahre	96	-56,1 (4,4)	30	-42,7 (6,8)	-13,5 (7,2) [-27,8;0,9] p=0,0651	p=0,3382
≥ 65 Jahre	6	-59,6 (13,8)	2	-18,6 (24,8)	-41,0 (27,6) [-95,7;13,7] p=0,1407	
CPH 101-0801*						
< 65 Jahre	61	-49,3 (5,0)	43	-30,2 (5,7)	-19,1 (6,6) [-32,1;-6,1] p=0,0044	p=0,7089
≥ 65 Jahre	1	-51,4 (32,9)	1	-49,0 (29,9)	-2,3 (44,3) [-90,0;85,3] p=0,9581	
Daten basieren auf FAS, OC SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten TAC: Total Alcohol Consumption, FAS: Full Analysis Set, MMRM: Mixed Model Repeated Measures, OC: Observed Cases * Daten zu Therapieende Quelle: Lunbeck 2014c						

Die Interaktionstests aller vier Studien zeigten keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter (p jeweils $> 0,2$). Insgesamt ergibt sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter auf den Endpunkt Trinkmenge.

4.3.1.3.2.7 Trinkmenge stratifiziert nach Schweregrad der Alkoholabhängigkeit – RCT

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt Trinkmenge stratifiziert nach Schweregrad der Alkoholabhängigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, OC, MMRM) – 24 Wochen

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Gruppenunterschied Mittelwert TAC in g Alkohol/Tag (SE) [95% KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
	N	Veränderung Mittelwert TAC in g Alkohol/Tag (SE)	N	Veränderung Mittelwert TAC in g Alkohol/Tag (SE)		
12014A						
ADS <14	56	-57,4 (4,7)	77	-39,0 (4,5)	-18,3 (5,4) [-29,0;-7,7] p=0,0008	p=0,9648
ADS ≥14	29	-59,3 (6,0)	37	-41,9 (5,7)	-17,9 (7,4) [-32,6;-3,3] p=0,0166	
12023A						
ADS <14	44	-70,8 (6,1)	53	-58,6 (5,7)	-12,2 (7,6) [-27,2;2,7] p=0,1084	p=0,7295
ADS ≥14	58	-68,8 (5,0)	57	-60,1 (5,2)	-8,7 (6,8) [-22,1;4,7] p=0,2009	
12013A						
ADS <14	36	-57,1 (6,3)	11	-33,3 (11,3)	-23,9 (12,2) [-48,0;0,2] p=0,0520	p=0,4762
ADS ≥14	59	-54,6 (5,2)	19	-42,0 (8,5)	-12,7 (9,3) [-31,1;5,8] p=0,1768	
CPH 101-0801*						
ADS <14	19	-53,8 (8,0)	8	-32,2 (12,0)	-21,7 (14,1) [-49,5;6,2] p=0,1270	p=0,7044
ADS ≥14	43	-47,0 (5,8)	35	-31,4 (6,1)	-15,6 (7,5) [-30,4;-0,8] p=0,0393	

Daten basieren auf FAS, OC

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten

TAC: *Total Alcohol Consumption*, FAS: *Full Analysis Set*, MMRM: *Mixed Model Repeated Measures*, OC: *Observed Cases*, ADS: *Alcohol Dependence Scale*

* Daten zu Therapieende

Quelle: Lunbeck 2014c

Die Interaktionstests aller vier Studien zeigten keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung (p jeweils > 0,2). Insgesamt ergibt sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch den Schweregrad der Alkoholabhängigkeit auf den Endpunkt Trinkmenge.

4.3.1.3.2.8 Trinkmenge stratifiziert nach Ländern – RCT

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Trinkmenge stratifiziert nach Ländern aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS, OC, MMRM) – 24 Wochen

Studie	Zu bewertendes Arzneimittel		Vergleichstherapie		Gruppenunterschied Mittelwert TAC in g Alkohol/Tag (SE) [95% KI] p-Wert	Interaktionstest p-Wert
	Nalmefen		Placebo			
	N	Veränderung Mittelwert TAC in g Alkohol/Tag (SE)	N	Veränderung Mittelwert TAC in g Alkohol/Tag (SE)		
12014A						
Österreich	2	-61,9 (22,4)	3	-51,6 (17,4)	-10,3 (28,4) [-66,2;45,6] p=0,7161	p=0,8063
Deutschland	59	-65,5 (3,9)	73	-48,9 (3,7)	-16,6 (5,4) [-27,2; -6,0] p=0,0023	
Finnland	15	-53,5 (7,6)	28	-26,7 (6,1)	-26,9 (9,7) [-45,9; -7,8] p=0,0058	
Schweden	9	-55,6 (9,0)	10	-38,9 (9,5)	-16,7 (13,1) [-42,5; 9,1] p=0,2029	

12023A						
Ergebnisse mit Polen						
Belgien	6	-69,2 (14,3)	3	-29,6 (18,0)	-39,6 (22,9) [-84,8; 5,6] p=0,0854	p=0,0378
Tschechien	6	-91,1 (14,9)	9	-75,0 (12,8)	-16,0 (19,5) [-54,4; 22,4] p=0,4114	
Spanien	10	-67,3 (11,0)	9	-50,5 (11,6)	-16,8 (16,0) [-48,3; 14,6] p=0,2921	
Frankreich	46	-56,1 (5,3)	57	-38,6 (4,8)	-17,5 (7,1) [-31,5; -3,5] p=0,0145	
Italien	6	-81,7 (13,7)	9	-66,8 (12,2)	-14,9 (18,4) [-51,2; 21,4] p=0,4189	
Polen	20	-66,9 (8,0)	23	-91,5 (7,5)	24,7 (10,8) [3,4; 45,9] p=0,0229	
Portugal	9	-88,0 (12,8)	1	-66,9 (32,2)	-21,1 (34,5) [-89,1; 46,8] p=0,5411	
Ergebnisse ohne Polen						
Belgien	6	-71,3 (14,5)	3	-28,9 (17,8)	-42,4 (22,9) [-87,6; 2,8] p=0,0658	p=0,9479
Tschechien	6	-90,5 (15,1)	9	-74,0 (12,9)	-16,5 (19,7) [-55,3; 22,3] p=0,4033	
Spanien	10	-68,0 (11,1)	9	-52,9 (11,7)	-15,0 (16,1) [-46,8; 16,8] p=0,3532	
Frankreich	46	-57,3 (5,3)	57	-39,4 (4,9)	-17,9 (7,2) [-32,0; -3,8] p=0,0134	
Italien	6	-83,5 (13,7)	9	-65,7 (12,3)	-17,8 (18,5) [-54,4; 18,7] p=0,3371	
Portugal	9	-90,1 (12,8)	1	-75,4 (33,3)	-14,7 (35,5) [84,8; 55,4] p=0,6800	

12013A						
Tschechien	19	-70,4 (7,8)	6	-75,5 (13,6)	5,2 (15,6) [-25,7; 36,1] p=0,7410	p=0,2243
Estland	10	-54,7 (10,6)	4	-10,2 (17,1)	-44,5 (20,1) [-84,3; -4,6] p=0,0290	
Großbritannien	17	-50,0 (7,6)	11	-21,6 (10,6)	-28,4 (12,9) [-53,9; -2,9] p=0,0291	
Ungarn	2	32,8 (25,7)	1	108,8 (39,1)	-75,9 (44,6) [-164,4; 12,6] p=0,0920	
Litauen	4	-59,1 (17,5)	2	-69,5 (25,0)	10,4 (30,5) [-50,1; 70,9] p=0,7342	
Lettland	5	-43,9 (15,8)	2	-80,6 (25,0)	36,6 (29,4) [-21,7; 94,9] p=0,2156	
Polen	15	-63,7 (8,6)	1	-63,5 (27,0)	-0,2 (28,3) [-56,2; 55,7] p=0,9939	
Russland	10	-69,2 (10,5)	2	-76,0 (25,0)	6,9 (26,8) [-46,3; 60,1] p=0,7982	
Slovakei	4	-75,0 (17,7)	1	-76,0 (35,3)	0,9 (39,2) [-76,9; 78,7] p=0,9811	
Ukraine	16	-72,3 (8,7)	2	-43,2 (20,8)	-29,1 (22,2) [-73,1; 14,9] p=0,1926	
CPH 101-0801						
Die Studie wurde nur in Finnland durchgeführt						
Daten basieren auf FAS, OC SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten HDD: <i>Heavy Drinking Days</i> , FAS: <i>Full Analysis Set</i> , MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i> , OC: <i>Observed Cases</i> Quelle: Lunbeck 2014c						

Die Interaktionstests hinsichtlich „Länder“ ergaben bei den Studien 12014A und 12013A keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation. Die Studie CPH 101-0801 wurde nur in Finnland durchgeführt, so dass keine Subgruppen gebildet werden konnten. In der Studie 12023A ergab sich ein Beleg für eine Effektmodifikation (p=0,0378). Dieser war durch das Land Polen zu begründen. Bei Ausschluss der Daten aus Polen lag kein Hinweis auf Effektmodifikation vor (p=0,9479). Insgesamt ergibt sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Studienländer auf den Endpunkt Trinkmenge.

Die Stratifizierung nach **Studienzentren** wurde aufgrund der geringen Fallzahlen als nicht sinnvoll erachtet. Auf eine Darstellung wurde an dieser Stelle verzichtet. Die Ergebnisse sind im zugehörigen Bericht dargestellt (Lundbeck 2014c).

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

In die Nutzen- und Zusatznutzenbewertung von Nalmefen wurden die drei Zulassungsstudien 12014A, 12023A, 12013A sowie die Studie CPH-101-0801 eingeschlossen. Alle vier Studien sind randomisierte, placebokontrollierte, doppelblind und parallel durchgeführte klinische Studien der Evidenzstufe 1b. Im Rahmen des Zulassungsprozesses wurde die Zulassungspopulation von Nalmefen auf alkoholabhängige Patienten, deren Alkoholkonsum sich auf einem mindestens hohen Risikoniveau befindet, eingeschränkt. Die vorliegenden Nutzen- und Zusatznutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf die Zulassungspopulation (Zielpopulation). Die Betrachtung der Ergebnisse bezieht sich primär auf den in den Studien 12014A und 12023A a priori geplanten Beobachtungszeitraum von 24 Wochen. Aus der 52-wöchigen Studie 12013A flossen die Ergebnisse zur Wirksamkeit nach 24 Wochen Behandlung ein. Aus der Studie CPH-101-0801 wurden die Ergebnisse zum a priori geplanten Studienendpunkt berücksichtigt. Zusätzlich wurden die Ergebnisse für alle Endpunkte zur Wirksamkeit auch nach einem Behandlungszeitraum von 12 Wochen dargestellt. Für den Endpunkt Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse wurden ausschließlich die Ergebnisse zum jeweiligen Studienende berücksichtigt.

Trinkhäufigkeit

Die Ergebnisse der vier relevanten Nalmefen-Studien hinsichtlich des Endpunktes Trinkhäufigkeit wurden metaanalytisch zusammengefasst und mittels Hedges' g als standardisiertes Effektmaß dargestellt. Bei homogener Datenlage zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Placebo sowohl nach 24 Wochen Behandlungsdauer (Hedges' g [95%-KI]: -0,336 [-0,495; -0,176]; $p < 0,001$) als auch nach 12 Wochen Behandlungsdauer (Hedges' g [95%-KI]: -0,275 [-0,418; -0,131]; $p < 0,001$).

Hinsichtlich der in Subgruppenanalysen untersuchten Faktoren Geschlecht, Alter, Schweregrad der Erkrankung und Studienländer ergaben sich keine Hinweise auf Effektmodifikationen auf den Endpunkt Trinkhäufigkeit.

Trinkmenge

Die Ergebnisse der vier relevanten Nalmefen-Studien hinsichtlich des Endpunktes Trinkmenge wurden metaanalytisch zusammengefasst und mittels Hedges' g als standardisiertes Effektmaß dargestellt. Bei homogener Datenlage zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Placebo sowohl nach 24 Wochen Behandlungsdauer (Hedges' g [95%-KI]: -0,372 [-0,531; -0,212]; $p < 0,001$) als auch nach 12 Wochen Behandlungsdauer (Hedges' g [95%-KI]: -0,371 [-0,515; -0,227]; $p < 0,001$).

Hinsichtlich der in Subgruppenanalysen untersuchten Faktoren Geschlecht, Alter, Schweregrad der Erkrankung und Studienländer ergaben sich keine Hinweise auf Effektmodifikationen auf den Endpunkt Trinkmenge.

Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge)

Die Ergebnisse der vier relevanten Nalmefen-Studien hinsichtlich des Endpunktes Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) wurden metaanalytisch zusammengefasst und mittels Hedges' g als standardisiertes Effektmaß dargestellt. Bei homogener Datenlage zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Placebo sowohl nach 24 Wochen Behandlungsdauer (Hedges' g [95%-KI]: -0,354 [-0,492; -0,216]; $p < 0,001$) als auch nach 12 Wochen Behandlungsdauer (Hedges' g [95%-KI]: -0,323 [-0,447; -0,198]; $p < 0,001$).

Gammaglutamyltransferase (GGT)

Die Ergebnisse der vier relevanten Nalmefen-Studien hinsichtlich des Endpunktes Gammaglutamyltransferase (GGT) wurden metaanalytisch zusammengefasst und mittels Hedges' g als standardisiertes Effektmaß dargestellt. Bei moderater Heterogenität der Datenlage zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Placebo nach 24 Wochen Behandlungsdauer (Hedges' g [95%-KI]: -0,339 [-0,538; -0,141]; $p = 0,001$). Nach 12 Wochen Behandlungsdauer zeigt sich bei moderater Heterogenität der Datenlage ein numerischer Vorteil von Nalmefen gegenüber Placebo (Hedges' g [95%-KI]: -0,167 [-0,344; 0,011]; $p = 0,066$).

Alaninaminotransferase (ALT)

Die Ergebnisse der vier relevanten Nalmefen-Studien hinsichtlich des Endpunktes Alaninaminotransferase (ALT) wurden metaanalytisch zusammengefasst und mittels Hedges' g als standardisiertes Effektmaß dargestellt. Bei homogener Datenlage zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Placebo nach 24 Wochen Behandlungsdauer (Hedges' g [95%-KI]: -0,303 [-0,463; -0,143]; $p < 0,001$). Nach 12 Wochen Behandlungsdauer zeigt sich bei homogener Datenlage ein numerischer Vorteil von Nalmefen gegenüber Placebo (Hedges' g [95%-KI]: -0,090 [-0,259; 0,079]; $p = 0,298$).

Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT)

Die Ergebnisse der vier relevanten Nalmefen-Studien hinsichtlich des Endpunktes Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT) wurden metaanalytisch zusammengefasst und mittels Hedges' g als standardisiertes Effektmaß dargestellt. Bei homogener Datenlage zeigt sich ein numerischer Vorteil von Nalmefen gegenüber Placebo sowohl nach 24 Wochen Behandlungsdauer (Hedges' g [95%-KI]: -0,151 [-0,312; 0,010]; $p = 0,066$) als auch nach 12 Wochen Behandlungsdauer (Hedges' g [95%-KI]: -0,117 [-0,257; 0,024]; $p = 0,103$).

Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

Die Ergebnisse der vier relevanten Nalmefen-Studien hinsichtlich des Endpunktes Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse wurden metaanalytisch zusammengefasst und mittels Relativem Risiko als standardisierte Effektmaße dargestellt. Es zeigt sich bei erheblicher bzw. substanzieller Heterogenität der Datenlage ein numerischer Vorteil von Placebo gegenüber Nalmefen nach 24 Wochen Behandlungsdauer (Relatives Risiko [95%-KI]: 2,766 [0,963; 7,946]; $p = 0,059$).

Die Effekte der dargestellten Endpunkte sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Zum einen sind die Patienteneigenschaften (Geschlecht, Alter) und der Patientenstatus (ambulant), der in den Studien untersuchten Patienten, vergleichbar mit dem deutschen Versorgungskontext. Zum anderen wurde in allen Nalmefen-Studien die Pharmakotherapie von einer psychosozialen Therapie begleitet, was dem Zulassungsstatus von Nalmefen in Deutschland entspricht.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.1.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nalmefen)

Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-50: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
12014A	Ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen Dosierung nach Bedarf (+ 4 Wochen run-out)	Nalmefen 20 mg/Tag Placebo
12023A	Ja	ja	abgeschlossen	24 Wochen Dosierung nach Bedarf (+ 4 Wochen run-out)	Nalmefen 20 mg/Tag Placebo
12013A	Ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen Dosierung nach Bedarf	Nalmefen 20 mg/Tag Placebo
CPH-101-0299	ja	nein	abgeschlossen	12 Wochen fixe tägliche Dosierung, + 40 Wochen fixe Dosierung nach Bedarf	Nalmefen 5 mg/Tag Nalmefen 20 mg/Tag Nalmefen 40 mg/Tag Placebo
CPH-101-0801	ja	nein	abgeschlossen	28 Wochen flexible Dosierung nach Bedarf (+ 24 Wochen run-out)	Nalmefen 20 mg/Tag, (Anpassung an 40 bzw. 10mg/Tag möglich) Placebo
CPH-101-0701	ja	nein	abgeschlossen	28 Wochen flexible Dosierung nach Bedarf	Nalmefen 20 mg/Tag (Anpassung an 40 bzw. 10mg/Tag möglich) Placebo
CPH-101-0399	ja	nein	abgeschlossen	16 Wochen fixe tägliche Dosierung	Nalmefen 10 oder 40 mg/Tag Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-50 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information in Tabelle 4-50 hat den Stand vom 15.06.2014

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-50 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle-4-51: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nalmefen)

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
CPH-101-0299	- Dosierung nicht entsprechend der Zulassung für Nalmefen durchgeführt (zunächst tägliche Einnahme von zwei Tabletten, einschleichende Dosierung, 20 mg/Tag erst am 5. Tag) - Nicht-pharmakologische Therapie war MARMM (nicht BRENDA) - Therapieziel war entweder Abstinenz oder Reduktion, Ziel der Therapie mit Nalmefen ist die Reduktion
CPH-101-0399	- Keine Nalmefen 20 mg Dosierung verwendet, für die Nalmefen zugelassen ist
CPH-101-0701	- Zu geringer Anteil an Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit (< 80%)

Die Studien CPH-101-0299, CPH-101-0399 und CPH-101-0701 wurden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Aus der Studie 12013A wurden die Daten zur Wirksamkeit nach 12 und 24 Wochen sowie die Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit zum Studienende berücksichtigt.

In der Studie CPH-101-0801 war eine Anpassung der Dosierung von 20 mg/Tag Nalmefen auf 40 mg/Tag bzw. 10 mg/Tag möglich. Die durchschnittliche Dosierung betrug 19,7 mg bzw. 24,8 mg in der Nalmefen- bzw. Placebo-Gruppe. Daher wurde diese Studie mit in die Nutzenbewertung einbezogen.

Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle

durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

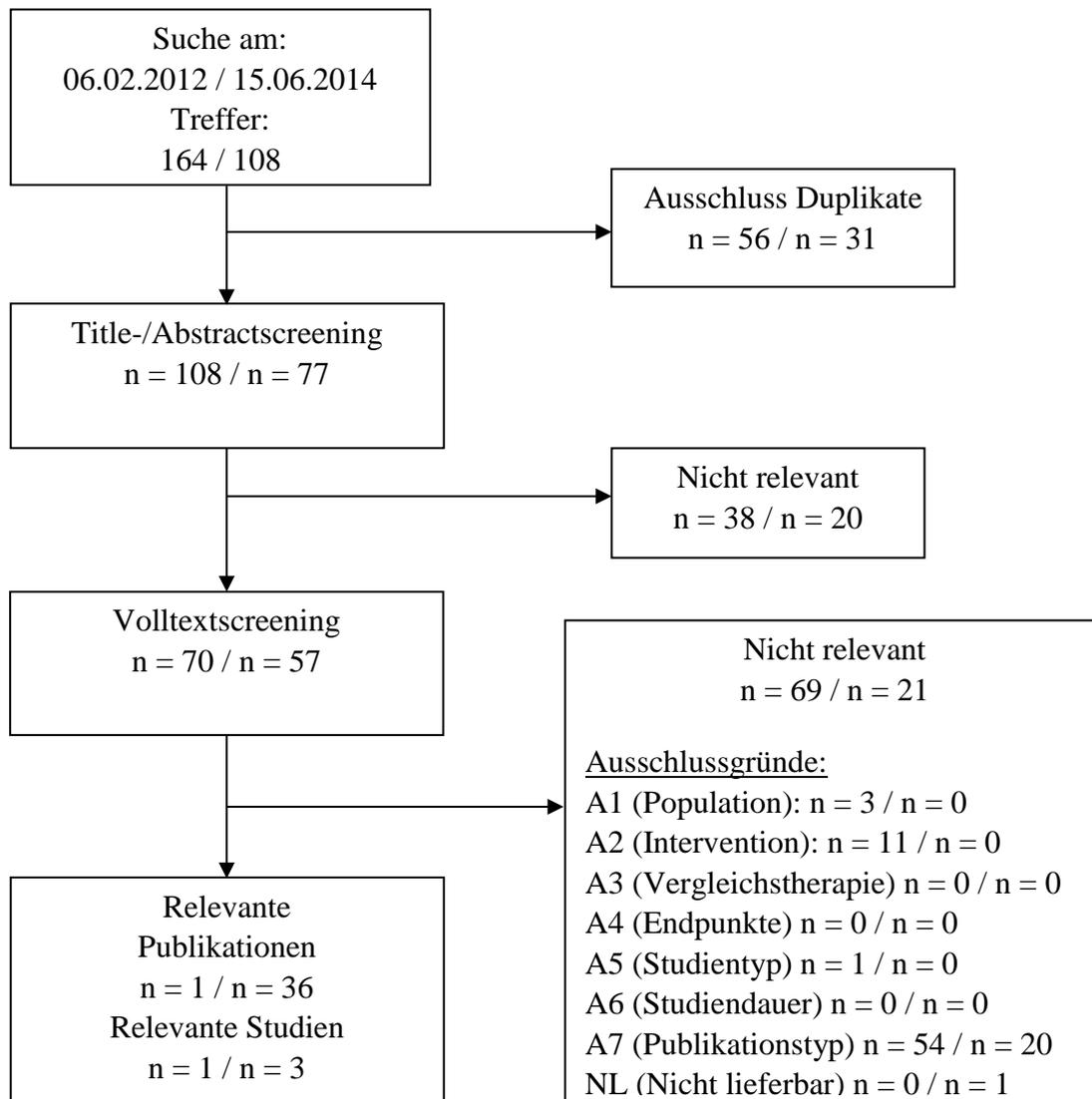


Abbildung 4-20: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nalmefen)

Es wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel Nalmefen durchgeführt. Die erste Recherche fand am 06.02.2012 statt. Eine Aktualisierung der Recherche erfolgte am 15.06.2014 für den Zeitraum vom 06.02.2012 bis 15.06.2014. Im Flussdiagramm sind die Ergebnisse beider Recherchen getrennt dargestellt. Das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien ist in Abschnitt 4.2.3.4 beschrieben. Die systematische Suche ergab insgesamt 164 bzw. 108 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate verblieben 108 bzw. 77 Zitate für das Titel- bzw. Abstractscreening. Im Volltext wurden 70 bzw. 57 Publikationen gesichtet. Es konnten eine

bzw. 36 relevante Publikationen identifiziert werden. Diese konnten 1 bzw. 3 relevanten Studien zugeordnet werden. Die Zuordnung der relevanten Publikationen zu den entsprechenden Studien wird im Folgenden dargestellt (in alphabetischer Reihenfolge, Mehrfachnennungen möglich).

Um eine bestmögliche Evidenzlage analysieren zu können, wurden bei der Selektion zu Nalmefen auch Poster und Abstracts berücksichtigt.

Studie 12014A

Aubin, H.J./van den Brink, W./Bladstrom, A./Torup, L./Mann, K./Gual, A. (2013): Efficacy of nalmefene as-needed in alcohol dependent patients with high drinking risk levels. In: *Alcohol and Alcoholism*, 48. Jg., S. 46-47.

Francois, C./Rahhali, N./Chalem, Y./Torup, L./Sørensen, P./Luquiens, A./Aubin, H.J. (2013): Consequences of the reduction of alcohol consumption on patient's reported outcomes with the use of nalmefene. In: *Value in Health*, 16. Jg., H. 3, S. 63.

Gual, A./Sørensen, P. (2013): Demographics and baseline characteristics of the nalmefene phase 3 programme study population. In: *Alcohol and Alcoholism*, 48. Jg., S. 46.

Mann, K. (2012): A placebo controlled RCT of nalmefene to nullreduce consumptionnull in alcoholism, a paradigm shift? In: *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 36. Jg., S. 358.

Mann, K. (2012): Nalmefene reduces alcohol consumption in alcohol dependent patients, results of randomized controlled trials in Europe. In: *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 36. Jg., H. 18.

Mann, K./ Bladstrom, A./ Torup, L./ Gual, A./ van den Brink, W. (2012): Shifting the paradigm: E1 - A randomised, double-blind, placebocontrolled study of nalmefene, as-needed use in alcohol dependent patients. In:*Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 36. Jg., S. 246.

Mann, K./ Bladstrom, A./ Torup, L./ Gual, A./ van den Brink, W. (2012): Shifting the paradigm: Reduction of alcohol consumption in alcohol dependent patients - A randomised, double-blind, placebo-controlled study of nalmefene, as-needed use. In: *European Psychiatry* 27. Jg.

Mann, K./Bladstrom, A./Torup, L./Gual, A./Vann, B.W. (2012): A new treatment paradigm: Nalmefene reduces alcohol consumption in patients with alcohol dependence. In: *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 36. Jg., S. 138.

Mann, K. (2012): Results of three randomised, placebo-controlled RCTs using targeted nalmefene in alcoholism. In: *Sucht*, 58. Jg., S. 86.

Mann, K./Bladstrom, A./Torup, L./Gual, A./van den Brink, W. (2013a): Extending the treatment options in alcohol dependence: A randomized controlled study of As-needed nalmefene. In: *Biological Psychiatry*, 73. Jg., H. 8, S. 706-713.

Mann, K. (2013): An extension of the current treatment paradigm for alcohol dependence: Results from nalmefene phase III trials. In: *Alcohol and Alcoholism*, 48. Jg., S. 33.

Mann, K. (2013): Trinkmengenreduktion bei Alkoholabhängigen? Ergebnisse neuer phase-III-studien mit dem opioidrezeptor-modulator nalmefen Reduction of alcohol consumption in chronic alcoholism? Results of new phase III studies with the opioid modulator nalmefene. In: *Psychopharmakotherapie*, 20. Jg., H. 5, S. 220-224.

Maremmani, I./Presta, S./Petracca, A./Di Nicola, M./Maremmani, A.G.I./Ruggeri, F./Janiri, L. (2014): Nalmefene: Clinical and real world evidence in the treatment of alcohol dependence. [Italian]Nalmefene: Profilo clinico e real world evidence nel trattamento della dipendenza da alcol. In: *Journal of Psychopathology*, 20. Jg., H. 1, S. 80-91.

Nutt, D./Sørensen, P./Torup, L./Francois, C./Aubin, H.J. (2013): Clinical relevance of nalmefene in the treatment of alcohol dependence: Subgroup analysis of patients with high drinking risk level. In: *European Neuropsychopharmacology*, 23. Jg., S. 561-562.

Sinclair, J./Batel, P./Kiefer, F./Chick, J./Sørensen, P./Gual, A (2013): As-needed use of nalmefene in the treatment of alcohol dependence. In: *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 37. Jg., S. 19.

Sinclair, J./Batel, P./Kiefer, F./Chick, J./Sørensen, P./Gual, A. (2013): As-needed use of nalmefene in the treatment of alcohol dependence. In: *European Psychiatry*, 28. Jg.,

Sinclair, J./Chick, J. (2013): Feasibility of as-needed use of nalmefene in the treatment of alcohol dependence. In: *Alcohol and Alcoholism*, 48. Jg., S. 48.

Sinclair, J.M.A./Chick, J./Sørensen, P./Gual, A. (2013): As-needed use of nalmefene in the treatment of alcohol dependence: Subgroup analysis of patients with high drinking risk level. In: *European Neuropsychopharmacology*, 23. Jg., S. 558.

Sinclair, J./Chick, J./Sørensen, P./Kiefer, F./Batel, P./Gual, A. (2014): Can Alcohol Dependent Patients Adhere to an 'As-Needed' Medication Regimen? In: European addiction research, 20. Jg., H. 5, S. 209-217.

van den Brink, W./ Aubin, H. J./ Bladstrom, A./ Torup, L./ Mann, K./ Gual, A. (2013): Esense 1-randomised controlled 6-month study of as-needed nalmefene: Subgroup analysis of alcohol dependent patients with high drinking risk level. In: European Psychiatry 28. Jg. (Poster)

van den Brink, W./ Aubin, H./ Bladstrom, A./ Torup, L./ Gual, A./ Mann, K. (2013): Efficacy of As-Needed Nalmefene in Alcohol-Dependent Patients with at Least a High Drinking Risk Level: Results from a Subgroup Analysis of Two Randomized Controlled 6-Month Studies. In: Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire) 48. Jg., H. 5, S. 570-578.

van den Brink, W./Aubin, H./Bladstrom, A./Torup, L./Gual, A./Mann, K. (2013): "Efficacy of as-needed nalmefene in alcohol-dependent patients with at least a high drinking risk level: Results from a subgroup analysis of two randomized controlled 6-month studies": Corrigendum. In: Alcohol and Alcoholism, 48. Jg., H. 6, S. 746.

van den Brink, W. /Aubin, H. J./ Bladstrom, A./ Torup, L./ Gual, A./ Mann, K. (2013): Efficacy of nalmefene as-needed in alcohol dependent patients with high drinking risk level: Subgroup analysis of two randomised controlled studies. In: Alcoholism: Clinical and Experimental Research 37. Jg., S. 20.

van den Brink, W./Aubin, H.J./Bladstrom, A./Torup, L./Gual, A./Mann, K. (2013): Efficacy of nalmefene as-needed in alcohol dependent patients with high drinking risk level: Subgroup analysis of two studies. In: European Neuropsychopharmacology, 23. Jg., S. 559-560.

Studie 12023A

Aubin, H.J./van den Brink, W./Sørensen, P. (2013): Esense2-efficacy of nalmefene as-needed in alcohol dependent patients with high drinking risk levels. In: Alcohol and Alcoholism, 48. Jg., S. 47.

Francois, C./Rahhali, N./Chalem, Y./Torup, L./Sørensen, P./Luquiens, A./Aubin, H.J. (2013): Consequences of the reduction of alcohol consumption on patient's reported outcomes with the use of nalmefene. In: Value in Health, 16. Jg., H. 3, S. 63.

Gual, A./ He, Y./ Torup, L./ van den Brink, W./ Mann, K. (2012): Esense 2: A randomised, double-blind, placebo-controlled study of nalmefene, as-needed use in alcohol dependent patients. In: Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 36. Jg., S. 246.

Gual, A./He, Y./Torup, L./van den Brink, W./Mann, K (2012): Randomised, double-blind, placebo-controlled study of nalmefene in patients with alcohol dependence. In: *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 36. Jg., S. 137.

Gual, A./Sørensen, P. (2013): Demographics and baseline characteristics of the nalmefene phase 3 programme study population. In: *Alcohol and Alcoholism*, 48. Jg., S. 46.

Gual, A./He, Y./Torup, L./van den Brink, W./Mann, K./Study Group (2013a): A randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence. In: *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 23. Jg., H. 11, S. 1432-1442.

Mann, K. (2012): Nalmefene reduces alcohol consumption in alcohol dependent patients, results of randomized controlled trials in Europe. In: *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 36. Jg., H. 18.

Mann, K. (2012): Results of three randomised, placebo-controlled RCTs using targeted nalmefene in alcoholism. In: *Sucht*, 58. Jg., S. 86.

Mann, K. (2013): An extension of the current treatment paradigm for alcohol dependence: Results from nalmefene phase III trials. In: *Alcohol and Alcoholism*, 48. Jg., S. 33.

Mann, K. (2013): Trinkmengenreduktion bei Alkoholabhängigen? Ergebnisse neuer phase-III-studien mit dem opioidrezeptor-modulator nalmefen Reduction of alcohol consumption in chronic alcoholism? Results of new phase III studies with the opioid modulator nalmefene. In: *Psychopharmakotherapie*, 20. Jg., H. 5, S. 220-224.

Maremmanni, I./Presta, S./Petracca, A./Di Nicola, M./Maremmanni, A.G.I./Ruggeri, F./Janiri, L. (2014): Nalmefene: Clinical and real world evidence in the treatment of alcohol dependence. [Italian]

Nalmefene: Profilo clinico e real world evidence nel trattamento della dipendenza da alcol. In: *Journal of Psychopathology*, 20. Jg., H. 1, S. 80-91.

Nutt, D./Sørensen, P./Torup, L./Francois, C./Aubin, H.J. (2013): Clinical relevance of nalmefene in the treatment of alcohol dependence: Subgroup analysis of patients with high drinking risk level. In: *European Neuropsychopharmacology*, 23. Jg., S. 561-562.

Sinclair, J./Batel, P./Kiefer, F./Chick, J./Sørensen, P./Gual, A. (2013): As-needed use of nalmefene in the treatment of alcohol dependence. In: *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 37. Jg., S. 19.

Sinclair, J./Batel, P./Kiefer, F./Chick, J./Sørensen, P./Gual, A. (2013): As-needed use of nalmefene in the treatment of alcohol dependence. In: *European Psychiatry*, 28. Jg.

Sinclair, J./Chick, J. (2013): Feasibility of as-needed use of nalmefene in the treatment of alcohol dependence. In: *Alcohol and Alcoholism*, 48. Jg., S. 48.

Sinclair, J.M.A./Chick, J./Sørensen, P./Gual, A. (2013): As-needed use of nalmefene in the treatment of alcohol dependence: Subgroup analysis of patients with high drinking risk level. In: *European Neuropsychopharmacology*, 23. Jg., S. 558.

Sinclair, J./Chick, J./Sørensen, P./Kiefer, F./Batel, P./Gual, A. (2014): Can Alcohol Dependent Patients Adhere to an 'As-Needed' Medication Regimen? In: *European addiction research*, 20. Jg., H. 5, S. 209-217.

van den Brink, W./ Aubin, H./ Bladstrom, A./ Torup, L./ Gual, A./ Mann, K. (2013): Efficacy of As-Needed Nalmefene in Alcohol-Dependent Patients with at Least a High Drinking Risk Level: Results from a Subgroup Analysis of Two Randomized Controlled 6-Month Studies. In: *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire)* 48. Jg., H. 5, S. 570-578.

van den Brink, W./Aubin, H./Bladstrom, A./Torup, L./Gual, A./Mann, K. (2013): "Efficacy of as-needed nalmefene in alcohol-dependent patients with at least a high drinking risk level: Results from a subgroup analysis of two randomized controlled 6-month studies": Corrigendum. In: *Alcohol and Alcoholism*, 48. Jg., H. 6, S. 746.

van den Brink/ W., Aubin, H. J./ Bladstrom, A./ Torup, L./ Gual, A./ Mann, K. (2013): Efficacy of nalmefene as-needed in alcohol dependent patients with high drinking risk level: Subgroup analysis of two randomised controlled studies. In: *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 37. Jg., S. 20.

van den Brink, W./Aubin, H.J./Bladstrom, A./Torup, L./Gual, A./Mann, K./ (2013): Efficacy of nalmefene as-needed in alcohol dependent patients with high drinking risk level: Subgroup analysis of two studies. In: *European Neuropsychopharmacology*, 23. Jg., S. 559-560.

van den Brink, W./ Aubin, H. J./ Sørensen, P./ Torup, L./ Mann, K./ Gual, A. (2013): Esense 2-randomised controlled 6-month study of as-needed nalmefene: Subgroup analysis of alcohol dependent patients with high drinking risk level. In: *European Psychiatry* 28. Jg. (Poster)

Studie 12013A

Gual, A./Sørensen, P. (2013): Demographics and baseline characteristics of the nalmefene phase 3 programme study population. In: *Alcohol and Alcoholism*, 48. Jg., S. 46.

Gual, A./van den Brink, W./Sørensen, P./Torup, L./Mann, K. (2013): Long-term efficacy of nalmefene as-needed in alcohol dependent patients with high drinking risk levels. In: *Alcohol and Alcoholism*, 48. Jg., S. 46.

Mann, K. (2012): Nalmefene reduces alcohol consumption in alcohol dependent patients, results of randomized controlled trials in Europe. In: *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 36. Jg., H. 18.

Mann, K. (2012): Results of three randomised, placebo-controlled RCTs using targeted nalmefene in alcoholism. In: *Sucht*, 58. Jg., S. 86.

Mann, K. (2013): An extension of the current treatment paradigm for alcohol dependence: Results from nalmefene phase III trials. In: *Alcohol and Alcoholism*, 48. Jg., S. 33.

Mann, K. (2013): Trinkmengenreduktion bei Alkoholabhängigen? Ergebnisse neuer phase-III-studien mit dem opioidrezeptor-modulator nalmefen Reduction of alcohol consumption in chronic alcoholism? Results of new phase III studies with the opioid modulator nalmefene. In: *Psychopharmakotherapie*, 20. Jg., H. 5, S. 220-224.

Mann, K./Sørensen, P./Torup, L./van den Brink, W./Gual, A. (2013): Long-term efficacy of nalmefene as-needed in alcohol dependent patients with high drinking risk level: Results of a subgroup analysis. In: *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 37. Jg., S. 19.

Mann, K./Sørensen, P./Torup, L./van den Brink, W./Gual, A. (2013): Long-term efficacy of nalmefene as-needed in alcohol dependent patients with high drinking risk level: Results of a subgroup analysis. In: *European Neuropsychopharmacology*, 23. Jg., S. 560.

Maremmani, I./Presta, S./Petracca, A./Di Nicola, M./Maremmani, A.G.I./Ruggeri, F./Janiri, L. (2014): Nalmefene: Clinical and real world evidence in the treatment of alcohol dependence. [Italian]

Nalmefene: Profilo clinico e real world evidence nel trattamento della dipendenza da alcol. In: *Journal of Psychopathology*, 20. Jg., H. 1, S. 80-91.

van den Brink, W./ Sørensen, P./ Torup, L./ Mann, K./ Gual, A. (2012): Long-term efficacy, tolerability, and safety of nalmefene as-needed in alcohol-dependence: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. In: *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 36. Jg., S. 247.

van den Brink, W./Sørensen, P./Torup, L./Mann, K./Gual, A. (2012): Long-term efficacy, tolerability, and safety of nalmefene in patients with alcohol dependence. In: Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 36. Jg., S. 138.

van den Brink, W./ Sørensen, P./ Torup, L./ Mann, K./ Gual, A. (2013): Long-term efficacy of nalmefene as-needed in alcohol dependent patients with high drinking risk levels: Results of a subgroup analysis. In: European Psychiatry 28. Jg.

van den Brink, W./Sørensen, P./Torup, L./Mann, K./Gual, A./for the SENSE Study Group (2014): Long-term efficacy, tolerability and safety of nalmefene as-needed in patients with alcohol dependence: A 1-year, randomised controlled study. In: Journal of psychopharmacology (Oxford, England), published online 26 March 2014

Studie CPH-101-0801

Karhuvaara, S./Simojoki, K./Virta, A./Rosberg, M./Loeyttyniemi, E./Nurminen, T./Kallio, A./Maekelae, R. (2007): Targeted nalmefene with simple medical management in the treatment of heavy drinkers: a randomized double-blind placebo-controlled multicenter study. In: Alcoholism, clinical and experimental research, 31. Jg. H. 7, S. 1179-1187.

Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-50) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-52: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
12014A	Clinicaltrials.gov NCT00811720	ja	ja	abgeschlossen
12023A	Clinicaltrials.gov NCT00812461	ja	ja	abgeschlossen
12013A	Clinicaltrials.gov NCT00811941	ja	ja	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-52 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information in Tabelle 4-52 hat den Stand vom 15.06.2014.

Die Suche in den Studienregistern ergab in den verschiedenen Datenbanken eine Gesamtstrefferzahl von 17 für das zu bewertende Arzneimittel Nalmefen. Davon konnten 13 Studienregistereinträge als relevant identifiziert werden und den drei in Tabelle 4-52 gelisteten Studien zugeordnet werden. Duplikate wurden händisch eliminiert. Von den verbleibenden vier ausgeschlossenen Studienregistereinträgen wurde ein Duplikat händisch eliminiert. Die verbleibenden drei Studien sind in Anhang 4-D1 unter Nennung der Ausschlussgründe aufgelistet. Ein Studienregistereintrag für die in die Meta-Analyse eingeschlossene Studie CPH-101-0801 wurde nicht gefunden.

4.3.2.1.1.2 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Naltrexon)

Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.
- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-53: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Naltrexon)

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
<Studie1>	Ja	Ja	abgeschlossen	12 Monate	Medikament A, Medikament B, Placebo
entfällt					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-50 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-50 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle-4-54: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Naltrexon)

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
entfällt	

Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

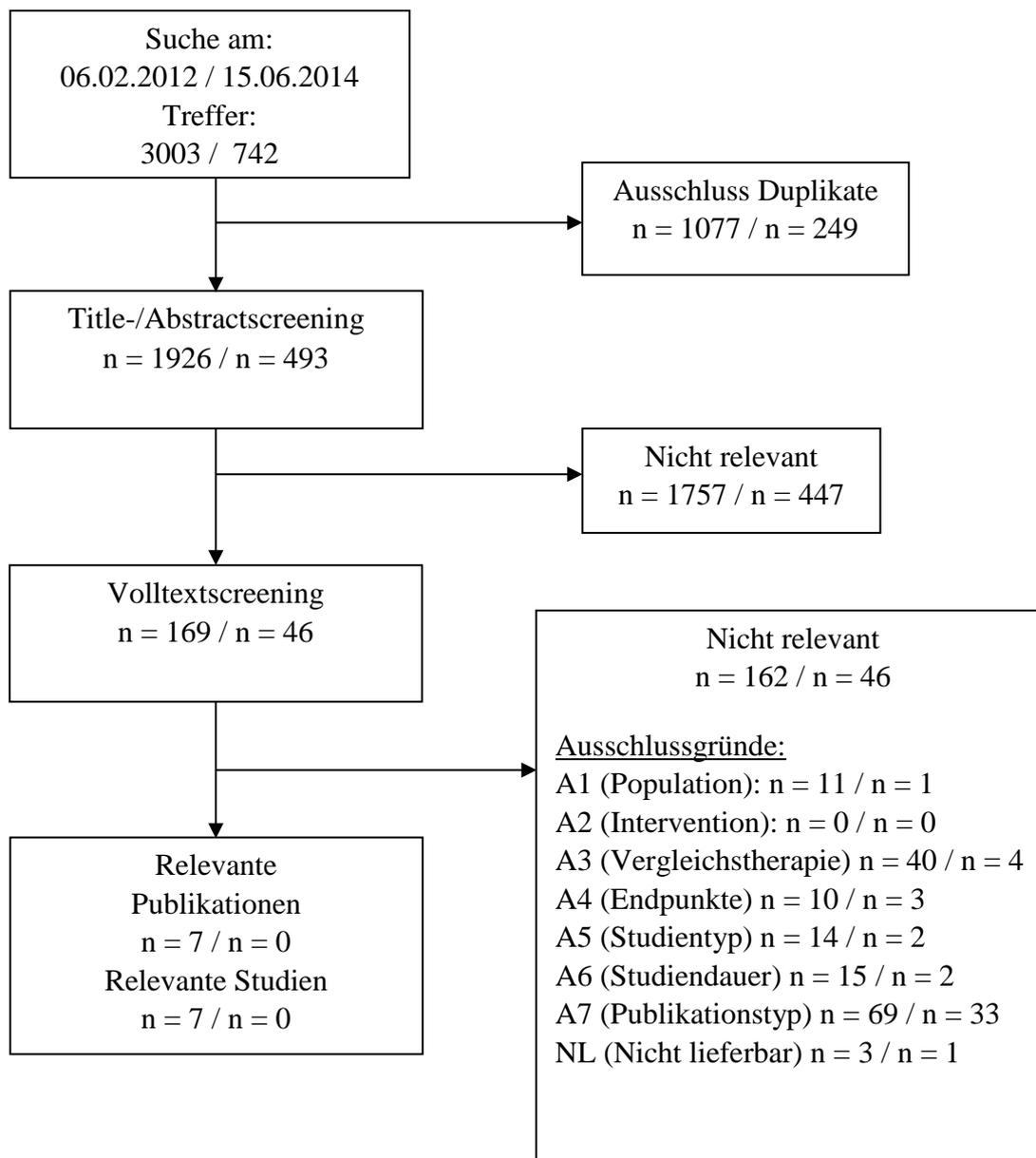


Abbildung 4-21: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Naltrexon)

Es wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche für die zweckmäßige Vergleichstherapie Naltrexon durchgeführt. Die erste Recherche fand am 06.02.2012 statt. Eine Aktualisierung der Recherche erfolgte am 15.06.2014 für den Zeitraum vom 06.02.2012 bis 15.06.2014. Im Flussdiagramm sind die Ergebnisse beider Recherchen getrennt dargestellt.

Das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien ist in Abschnitt 4.2.3.4 beschrieben.

Die systematische Suche ergab insgesamt 3003 bzw. 742 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate verblieben 1926 bzw. 493 Zitate für das Titel- bzw. Abstractscreening. Im Volltext wurden 169 bzw. 46 Publikationen gesichtet. Es konnten sieben bzw. keine neuen relevanten Publikationen bzw. Studien identifiziert werden.

Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-50) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-55: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Naltrexon)

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
Anton 2005 (NTX40)	Clinicaltrials.gov NCT00000456	nein	ja	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-55 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information in Tabelle 4-55 hat den Stand vom 15.06.2014.

Die Suche in den Studienregistern ergab in den verschiedenen Datenbanken eine Gesamttrefferzahl von 219 für die zweckmäßige Vergleichstherapie Naltrexon. Davon

konnten 2 Studienregistereinträge als relevant identifiziert werden und der in Tabelle 4-55 gelisteten Studie zugeordnet werden. Ein Duplikat wurden händisch eliminiert.

Von den verbleibenden 217 ausgeschlossenen Studienregistereinträgen wurden 89 Duplikate händisch eliminiert. Die verbleibenden 128 Studien sind in Anhang 4-D2 unter Nennung der Ausschlussgründe aufgelistet.

Studienregistereinträge für die in die Meta-Analyse eingeschlossenen Studien NTX04, NTX17, NTX29, NTX33, NTX51 und NTX59 wurden nicht gefunden.

4.3.2.1.1.3 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nalmefen) und RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Naltrexon)

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.1.1.1 und 4.3.2.1.1.2) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.5 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-56: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nalmefen) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Naltrexon)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Nalmefen						
12014A	ja	Ja	nein	ja [Lundbeck 2011a] [Lundbeck 2012] [Lundbeck 2014a] [Lundbeck 2014c] [Lundbeck 2014e]	ja [Clinicaltrials.gov NCT00811720]	nein
12023A	ja	Ja	nein	Ja [Lundbeck 2011b] [Lundbeck 2012] [Lundbeck 2014a] [Lundbeck 2014c] [Lundbeck 2014e]	ja [Clinicaltrials.gov NCT00812461]	nein
12013A*	ja	Ja	nein	Ja [Lundbeck 2011c] [Lundbeck 2012] [Lundbeck 2014a] [Lundbeck 2014c] [Lundbeck 2014e]	ja [Clinicaltrials.gov NCT00811941]	ja [van den Brink 2014]]

CPH-101-0801**	ja	Nein	ja	ja [Biotie 2004] [Lundbeck 2013] [Lundbeck 2014c] [Lundbeck 2014e]	nein	nein
Naltrexon						
NTX04	nein	Nein	ja	nein	nein	ja [Balldin et al. 2003]
NTX17	nein	Nein	ja	nein	nein	ja [Heinälä et al. 2001]
NTX29	nein	Nein	ja	nein	Nein	ja Morris et al. 2001]
NTX33	nein	Nein	ja	nein	Nein	ja [O'Malley et al. 2003]
NTX40	nein	Nein	ja	nein	ja [Clinicaltrials.gov NCT00000456]	ja [Anton et al. 2005]
NTX51	nein	Nein	ja	nein	nein	ja [O'Malley et al. 2008]
NTX59	nein	Nein	ja	nein	nein	ja [Volpicelli et al. 1997]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>* Daten zur Wirksamkeit nach 12 und 24 Wochen sowie zur Sicherheit und Verträglichkeit zum Studienende</p> <p>** Anpassung der Dosierung von 20 mg/Tag Nalmefen auf 40 mg/Tag bzw. 10 mg/Tag möglich; durchschnittliche Dosierung betrug 19,7 mg bzw. 24,8 mg in der Nalmefen- bzw. Placebo-Gruppe.</p>						

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 4-57: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nalmefen) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Naltrexon)

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nalmefen						
12014A	RCT, doppelblind, parallel	Ambulante erwachsene Patienten ≥ 18 Jahre, Alkoholabhängigkeit nach DSM-IV-TR, ≥ 6 HDDs, ≥ hohes DRL, ≤ 14 aufeinander- folgende abstinenten Tage	Nalmefen 20 mg (n= 180) Placebo (n= 170) bei Bedarf, max. 1 Tablette/Tag + Kategorie 2	Behandlung: 24 Wochen, Run-out: 4 Wochen, Safety Follow-up: 4 Wochen	Europa (Deutschland, Finnland, Österreich, Schweden) 12/2008 – 10/2010	Prim. EP: HDD, TAC Sek. EP: RSDRL, CGI-S, CGI-I Response (TAC, RLDRL, CGI), NDD, ADS, DrInC-2R, GGT, ALT, MCV, CDT, SF36, EQ-5D utility index, VAS, RUMQ, BMRCQ, UE
12023A	RCT, doppelblind, parallel	Ambulante erwachsene Patienten ≥ 18 Jahre, Alkoholabhängigkeit nach DSM-IV-TR, ≥ 6 HDDs, ≥ hohes DRL, ≤ 14 aufeinander- folgende abstinenten Tage	Nalmefen 20 mg (n= 155) Placebo (n= 162) bei Bedarf, max. 1 Tablette/Tag + Kategorie 2	Behandlung: 24 Wochen, Run-out: 4 Wochen, Safety Follow-up: 4 Wochen	Europa (Belgien, Frankreich, Tschechien, Italien, Polen, Portugal, Spanien) 3/2009 – 3/2011	Prim. EP: HDD, TAC Sek. EP: RSDRL, CGI-S, CGI-I Response (TAC, RLDRL, CGI), NDD, ADS, DrInC-2R, GGT, ALT, MCV, CDT, SF36, EQ-5D utility index, VAS, RUMQ, BMRCQ, UE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
12013A	RCT, doppelblind, parallel	Ambulante erwachsene Patienten ≥ 18 Jahre, Alkoholabhängigkeit nach DSM-IV-TR, ≥ 6 HDDs ≥ hohes DRL, ≤ 14 aufeinander- folgende abstinenten Tage;	Nalmefen 20 mg (n= 145) Placebo (n= 42) bei Bedarf, max. 1 Tablette/Tag + Kategorie 2	Behandlung: 52 Wochen, Safety Follow-up: 4 Wochen	Europa (Tschechien, Estland, Ungarn, Lettland, Litauen, Polen, Russland, Slowakei, Ukraine, Großbritannien) 3/2009 – 11/2010	Prim. EP: Sicherheit und Verträglichkeit (UE, Vital- , Laborparameter, BMI, EKG, POMS) Co-prim. EP: HDD, TAC Sek. EP: RSDRL, CGI-S, CGI-I, Response (TAC, RLDRL, CGI), NDD, DrInC-2R, GGT, ALT, MCV, CDT, SF36, EQ-5D utility index, VAS, RUMQ, BMRCQ

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

CPH-101-0801	RCT, doppelblind, parallel	Ambulante erwachsene Patienten ≥ 18 Jahre, häufig Konsum großer Alkoholmengen oder über längeren Zeitraum als beabsichtigt, ständiges Bedürfnis nach Alkohol oder erfolglose Versuche einer Trinkkontrolle, ≥ 18 HDDs, ≤ 14 aufeinanderfolgende abstinenten Tage	Nalmefen 20 mg (Anpassung an 40 bzw. 10 mg/Tag möglich) (n= 102) Placebo (n= 75) bei Bedarf, max. 1 Tablette/Tag + Kategorie 2	Behandlung: 28 Wochen, Run-out: 24 Wochen	Europa (Finnland) 12/2001 – 6/2003	Prim. EP: HDD Sek. EP: HazDD, VHDD, DA, DpW, DpDD, ADS, DrInC, CGI GGT, ALT, MCV, CDT,
Naltrexon						
Balldin 2003 (NTX04)	RCT, doppelblind, parallel	Ambulante Patienten 18-65 Jahre, Alkoholabhängigkeit nach DSM-IV, in den letzten 60 Tagen vor Studienbeginn ≥ 20 HDD (≥ 5 DpD für Männer, ≥ 4 DpD für Frauen), ≤ 14 abstinenten Tage vor Studienbeginn	Naltrexon 50 mg + CBT (n = 25) Placebo + CBT (n = 30) Naltrexon 50 mg + ST (n = 31) Placebo + ST (n = 32) Kategorie 3, Kategorie 2	Placebo-Run-in: 1 Woche Behandlung: 24 Wochen	Schweden; 12/1995 – 12/1996	Prim. EP: HDD%, CDT Sek. EP: Zeit bis zum ersten HDD, DD (%), ACpDD, OCDS, ASI, GGT, ALT, AST SCL-90

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Heinäälä 2001 (NTX17)	RCT, doppelblind, parallel, faktoriell	Ambulante Patienten 21-65 Jahre, Alkoholabhängigkeit nach DSM-IV, Ø ≥ 5 DpD innerhalb 30 Tagen vor Studienbeginn,	Naltrexon 50 mg + CCT (n = 34) Placebo + CCT (n = 33) Naltrexon 50 mg + SBT (n = 29) Placebo + SBT (n = 25) Kategorie 3, Kategorie 2	Placebo-Run-in: 1 Woche Behandlung: 12 Wochen Medikation einmal täglich + 20 Wochen Medikation bei Bedarf	Monozentrisch, Finnland, keine Angaben zum genauen Zeitraum	Prim. EP: Rückfallrate zum HD (Def. ≥ 5 DpD oder ≥ 5 DDpW oder bei Studiensite betrunken) Sek. EP: Alkoholkonsum (TAC), OCDS, UE, Leberenzyme
Morris 2001 (NTX29)	RCT, doppelblind, parallel	Ambulante Patienten 18-65 Jahre, Männlich Alkoholabhängigkeit nach DSM-III-R, 3-30 abstinenten Tage vor Studienbeginn	Naltrexon 50 mg (n = 55) Placebo (n = 56) + Kategorie 2	Behandlung: 12 Wochen	Melbourne (Australien), keine Angaben zum genauen Zeitraum	Prim. EP: Erhalt der Abstinenz (keine Aufnahme von Alkohol), Rückfall zum Alkoholkonsum (d.h. ≥ 5 DpD oder ≥ 5 DDpW oder Atemalkoholwert > 100mg/dl am mind. 2 aufeinanderfolgenden Wochen) Sek. EP: für Patienten, die den Alkoholkonsum wieder begonnen haben: DDpW, DpW, DD/12 Wochen, D/12 Wochen abstinente Tage (%), DpDD

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<p>O'Malley 2003 (NTX33)</p>	<p>Studie 2: RCT, doppelblind, parallel</p>	<p>Responder einer 10- wöchigen, offenen Naltrexon Behandlung + PCM (Def. Responder: ≤ 2 HDD innerhalb der letzten 28 Tage von Studie 1; HDD = ≥ 5 DpD für Männer oder ≥ 4 DpD für Frauen) Patientenpopulation in Studie 1: Ambulante Patienten 18-65 Jahre, Alkoholabhängigkeit nach DSM-III-R, 5-30 abstinenten Tage vor Studienbeginn</p>	<p>Studie 2 Naltrexon 50 mg + PCM (n = 26) Placebo + PCM (n = 27) Kategorie 2</p>	<p>Behandlung: Studie 2 24 Wochen</p>	<p>USA, 1993 - 1997</p>	<p>Prim. EP: abstinente Tage (%), Response (Def.: ≤ 2 HDD innerhalb von 28 aufeinanderfolgenden Tagen während der Studie; HDD = ≥ 5 DpD für Männer oder ≥ 4 DpD für Frauen) Sek. EP: DpDD, Rückfall bis zum ersten HDD, GGT, OCDS</p>
<p>Anton 2005 (NTX40)</p>	<p>RCT, doppelblind, parallel</p>	<p>Ambulante Patienten 21-70 Jahre, Alkoholabhängigkeit nach DSM-IV, 5 abstinenten Tage vor Studienbeginn</p>	<p>Naltrexon 50 mg + CBT (n = 39) Placebo + CBT (n = 41) Naltrexon 50 mg + MET (n = 41) Placebo + MET (n = 39) Kategorie 3, Kategorie 2</p>	<p>Behandlung: 12 Wochen Nachbeobachtung nach 26 und 40 Wochen</p>	<p>USA, keine Angaben zum genauen Zeitraum</p>	<p>Prim. EP: DpDD, abstinente Tage (%) Sek. EP: Rückfallrate, Zeit bis zum ersten Rückfall (Rückfall = erster HDD (≥ 5 DpD für Männer oder ≥ 4 DpD für Frauen), Zeit bis zum zweiten, dritten und vierten Rückfall, GGT, CDT, OCDS</p>

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

O'Malley 2008 (NTX51)	RCT, doppelblind, parallel	Ambulante Patienten 18-65 Jahre, Alkoholabhängigkeit nach DSM-IV, 4-30 abstinente Tage vor Studienbeginn	Naltrexon 50 mg (n = 34) Placebo (n = 34) Naltrexon 50 mg + Sertralin 100mg (n = 33) Auftritation Naltrexon Tag 1 12,5mg/d, Tag 2-3 25mg/d, ab Tag 4 50mg/d Auftritation Sertralin Woche 1-2 50mg/d, ab Woche 3 100mg/d Ausschleichen nach 16 Wochen für 4 Tage: Naltrexon 25mg/d bzw. Sertralin 50mg/d + Kategorie 2	Behandlung: 16 Wochen	USA, 01/2002 – 08/2005	Prim. EP: Totale Abstinenz, Zeit bis zum ersten HDD (≥ 5 DpD für Männer oder ≥ 4 DpD für Frauen) Sek. EP: abstinenten Tage (%), HDD (%), DpDD, DrInC, GGT, AUQ, CES-D
--------------------------	-------------------------------	---	---	--------------------------	---------------------------	---

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Volpicelli 1997 (NTX59)	RCT, doppelblind, parallel	Ambulante Patienten, 21-65 Jahre, Alkoholabhängigkeit nach DSM-III-R, ≤ 21 abstinenten Tage vor Studienbeginn Kürzlich abgeschlossene medizinische Entgiftung zur Alkoholentwöhnung	Naltrexon 50 mg/d (n = 48) Placebo (n = 49) + Kategorie 2	Placebo-Run-in: 1 Woche Behandlung: 12 Wochen	USA, keine Angaben zum genauen Zeitraum	Prim. EP: Zeit bis zum Rückfall (Def: ≥ 5 DpD oder Atemalkoholwert > 100mg/dl) Sek. EP: Alkoholverlangen, Zeit bis zum ersten DD, DD(%), Rückfallrate (%) GGT, AST, SCL-90
<p>Nalmefen: Daten basieren auf Zielpopulation</p> <p>Kategorie 2:</p> <p>12014A: Psychosoziales Programm BRENDA 12023A: Psychosoziales Programm BRENDA 12013A: Psychosoziales Programm BRENDA CPH-101-0801: nach BRENDA adaptierte Elemente einer psychosozialen Intervention</p> <p>NTX29: 12 wöchentliche, 1,5-stündige Gruppensitzungen mit Psychoedukation und sozialer Unterstützung NTX33: Sitzungen (15-20 min) mit Primary Care Management (PCM) zweiwöchentlich im ersten Monat, danach monatlich und Empfehlung zu den Anonymen Alkoholikern NTX51: 9 Sitzungen mit medizinischem Management und unterstützender Beratung NTX59: Individuelle Psychotherapie-Sitzungen zur Rückfallprophylaxe (im ersten Monat zweimal pro Woche, danach einmal pro Woche)</p> <p>Kategorie 3 / Kategorie 2:</p> <p>NTX04: Kategorie 3 – 9 Sitzungen (40-60 Minuten) mit kognitiver Verhaltenstherapie (CBT) gemäß MATCH-Manual (MATCH = Matching Alcohol Treatments to Client Heterogeneity) Kategorie 2 – 9 Sitzungen (40-60 Minuten) mit supportiver Therapie (ST; unterstützend und motivierend) NTX17:</p>						

Kategorie 3 – Begleitende Gruppensitzungen (Woche 1, 2, 5 und 12) mit Kognitiver Verhaltenstherapie (CCT; Ziel Bewältigung von Ausrutschern „Coping skills“)

Kategorie 2 – Begleitende Gruppensitzungen (Woche 1, 2, 5 und 12) mit Supportiver Verhaltenstherapie (SBT; Ziel: Unterstützung der kompletten Abstinenz)

NTX40:

Kategorie 3 – Kognitive Verhaltenstherapie (CBT) wöchentlich für 12 Wochen

Kategorie 2 – Motivierende Gesprächsführung (MET, Motivational enhancement therapy) in den Wochen 1, 2, 6 und 12

Quellen Nalmefen: 12014A – Lundbeck 2011a, Lundbeck 2012; 12023A – Lundbeck 2011b, Lundbeck 2012; 12013A – Lundbeck 2011c, Lundbeck 2012; CPH-101-0801 – Biotie 0801, Lundbeck 2013

Tabelle 4-58: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nalmefen) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Naltrexon)

Studie	Verum	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Nalmefen			
12014A	Nalmefen 20 mg bei Bedarf, max. 1 Tablette/Tag	Placebo bei Bedarf, max. 1 Tablette/Tag	Run-out: 4 Wochen, doppelblind, bei Bedarf, Nalmefen-Gruppe: erneute Randomisierung (1:1) auf Nalmefen oder Placebo, Placebo-Gruppe: Weiterführung der bisherigen Placebo-Medikation Safety Follow-up: 4 Wochen
12023A	Nalmefen 20 mg bei Bedarf, max. 1 Tablette/Tag	Placebo bei Bedarf, max. 1 Tablette/Tag	Run-out: 4 Wochen, doppelblind, bei Bedarf, Nalmefen-Gruppe: erneute Randomisierung (1:1) auf Nalmefen oder Placebo, Placebo-Gruppe: Weiterführung der bisherigen Placebo-Medikation Safety Follow-up: 4 Wochen
12013A	Nalmefen 20 mg bei Bedarf, max. 1 Tablette/Tag	Placebo bei Bedarf, Täglich, dann bei Bedarf	Safety Follow-up: 4 Wochen
CPH-101-0801	Nalmefen 20 mg (Anpassung an 40 bzw. 10 mg/Tag möglich) bei Bedarf, max. 1 Tablette/Tag	Placebo bei Bedarf, max. 1 Tablette/Tag	Run-out: 24 Wochen, optional nur für Nalmefen_Responder, doppelblind Nalmefen oder Placebo
Naltrexon			
Ballidin 2003 (NTX04)	Naltrexon + CBT 50 mg/Tag Naltrexon + ST 50 mg/Tag	Placebo + CBT Placebo + ST	Einige Patienten nahmen aktuell oder früher an einem lokalen Alkohol-Behandlungsprogramm teil. Darüber hinaus k.A. über niedrigschwellige Hilfsangebote vor Anwendung der Arzneitherapie, Run-in: 1 Woche Placebo
Heinälä 2001 (NTX17)	Naltrexon + CCT 50 mg Naltrexon + SBT 50 mg	Placebo + CCT Placebo + SBT	K.A. über niedrigschwellige Hilfsangebote vor Anwendung der Arzneitherapie, Run-in: 1 Woche Placebo, Behandlung: 12 Wochen Medikation einmal täglich + 20 Wochen Medikation bei Bedarf
Morris 2001 (NTX29)	Naltrexon 50 mg/Tag	Placebo	K.A. über niedrigschwellige Hilfsangebote vor Anwendung der Arzneitherapie, Begleitende wöchentliche, 1,5 stündige Sitzungen mit Gruppenpsychoedukation und sozialer Unterstützung

O'Malley 2003 (NTX33)	Naltrexon 50 mg/Tag + PCM	Placebo + PCM	K.A. über niedrigschwellige Hilfsangebote vor Anwendung der Arzneitherapie, Vorbehandlung: Responder einer 10-wöchigen, offenen Naltrexon Behandlung + PCM (Def. Responder: ≤ 2 HDD innerhalb der letzten 28 Tage von Studie 1; HDD = ≥ 5 DpD für Männer oder ≥ 4 DpD für Frauen)
Anton 2005 (NTX40)	Naltrexon 50 mg/Tag + CBT Naltrexon 50 mg/Tag + MET	Placebo + CBT Placebo + MET	K.A. über niedrigschwellige Hilfsangebote vor Anwendung der Arzneitherapie, Nachbeobachtung nach 24 und 40 Wochen
O'Malley 2008 (NTX51) *Naltrexon + Sertralin-Arm nicht berücksichtigt	Naltrexon 50 mg/Tag	Placebo	K.A. über niedrigschwellige Hilfsangebote vor Anwendung der Arzneitherapie, Auftritation Naltrexon: Tag 1 12,5mg/d, Tag 2-3 25mg/d, ab Tag 4 50mg/d Ausschleichen nach 16 Wochen: Für 4 Tage Naltrexon 25mg/d Begleitende Sitzungen für medizinisches Management und unterstützende Beratung
Volpicelli 1997 (NTX59)	Naltrexon 50 mg/Tag	Placebo	K.A. über niedrigschwellige Hilfsangebote vor Anwendung der Arzneitherapie, Run-in: 1 Woche Placebo Begleitende individuelle Psychotherapie

Tabelle 4-59: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nalmefen) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Naltrexon)

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w / m (%)	Kaukasier / Andere (%)	Beginn des Problemtrinkens (Alter)
Nalmefen					
12014A					
Nalmefen 20 mg	180	50,9	36,7 / 63,3	100,0 / 0,0	37,9
Placebo	170	52,9	38,2 / 61,8	100,0 / 0,0	38,4
12023A					
Nalmefen 20 mg	155	45,4	29,7 / 70,3	98,7 / 1,3	32,8
Placebo	162	44,1	31,5 / 68,5	98,1 / 1,9	31,6
12013A					
Nalmefen 20 mg	145	46,2	22,1 / 77,9	100,0 / 0,0	35,1
Placebo	42	46,2	23,8 / 76,2	100,0 / 0,0	35,2
CPH-101-0801					
Nalmefen 20 mg (10/40 mg)	102	48,6	25,5 / 74,5	100,0 / 0,0	36,6
Placebo	75	47,9	22,7 / 77,3	100,0 / 0,0	33,9
Naltrexon					
Balldin 2003 (NTX04)					
Naltrexon 50 mg + CBT	25	50	16 / 84	k.A.	Ø 29 ± 11 keine Differenzierung angegeben, keine signifikanten Unterschiede
Placebo + CBT	30	50	23 / 77	k.A.	
Naltrexon 50 mg + ST	31	48	13 / 87	k.A.	
Placebo + ST	32	51	9 / 91	k.A.	

Heinälä 2001 (NTX17)					
Naltrexon 50 mg + CCT	34	Ø 45,5 ± 7,8 keine Differenzierung angegeben, keine signifikanten Unterschiede	Ø 28,9 / 71,1 keine Differenzierung angegeben, keine signifikanten Unterschiede	k.A.	k.A.
Placebo + CCT	33			k.A.	k.A.
Naltrexon 50mg + SBT	29			k.A.	k.A.
Placebo + SBT	25			k.A.	k.A.
Morris 2001 (NTX29)					
Naltrexon 50 mg	55	47	0 / 100	k.A.	17 ± 5; [Dauer*: 30 ± 8]
Placebo	56	48	0 / 100	k.A.	17 ± 2; [Dauer*: 30 ± 8]
O'Malley 2003 (NTX33)					
Naltrexon 50 mg + PCM	26	Ø 46,5 ± 7,8	Ø 32 / 68	Weiss 96 / 4	k.A.
Placebo + PCM	27			Weiss 96 / 4	k.A.
Anton 2005 (NTX40)					
Naltrexon 50 mg + CBT	39	44	21 / 79	Weiss 77 / 23	k.A.
Placebo + CBT	41	45	27 / 73	Weiss 90 / 10	k.A.
Naltrexon 50 mg + MET	41	43	27 / 73	Weiss 78 / 22	k.A.
Placebo + MET	39	43	23 / 77	Weiss 92 / 8	k.A.

O'Malley 2008 (NTX51)					
Naltrexon 50 mg	34	42,0	35 / 65	Weiss n = 10 / Native (Indianer/Alsaka) n=24 Andere n=0	k.A.
Placebo	34	38,8	38 / 62	Weiss n = 10 / Native (Indianer/Alsaka) n=22 Andere n=2	k.A.
Volpicelli 1997 (NTX59)					
Naltrexon 50 mg	48	39,0	26,5 / 73,5	Weiss 34,7 / Afroamerikaner 6,1; Andere 59,2	k.A. [Dauer*: 15,0]
Placebo	49	37,9	18,0 / 82,0	Weiss 40,0 / Afroamerikaner 2,0; Andere 58,0	k.A. [Dauer*: 15,8]
Nalmefen-Daten basierend auf Zielpopulation (APRS) * Dauer in Jahren Nalmefen-Quellen: 12014A, 12023A – Lundbeck 2012; 12013A – van den Brink 2014; CPH-101-0801 – Lundbeck 2013					

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

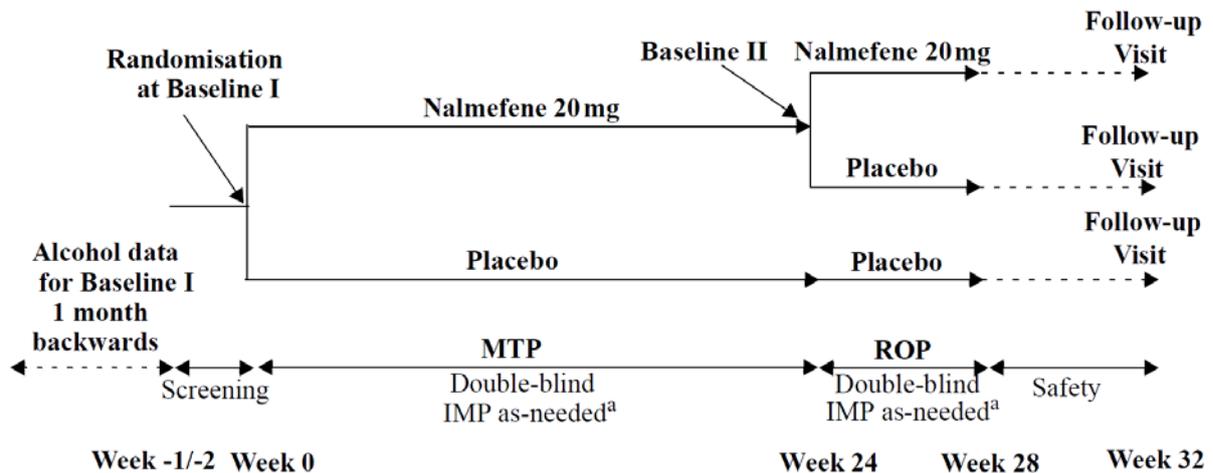
Nalmefen-Studien

12014A und 12023A

Primäres Ziel der Studien 12014A und 12023A war es, die Wirksamkeit von Nalmefen 20 mg bei Bedarf im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit über einen Zeitraum von 24 Wochen zu untersuchen.

Das Design der Studien 12014A und 12023A ist identisch (siehe Abbildung 4-22). 1-2 Wochen nach dem Screening wurden die Patienten in einem 1:1 Verhältnis für 24 Wochen auf die beiden Behandlungsarme Nalmefen (20 mg) oder Placebo randomisiert. Die Einnahme der Studienmedikation erfolgte bei Bedarf. An die 24-wöchige Hauptbehandlungsphase schloss sich eine 4-wöchige Auslaufphase an. Die Patienten im Nalmefene-Arm wurden

erneut im Verhältnis 1:1 auf Nalmefen (20 mg) oder Placebo randomisiert, während die Patienten im initialen Placebo-Arm weiterhin Placebo erhielten. Auch hier erfolgte eine bedarfsweise Einnahme. Vier Wochen nach Abschluss der Auslaufphase oder nach Abbruch der Studie, wurde ein Safety-Follow-up Visit durchgeführt. Als Baseline der Hauptbehandlungsphase wurden die 4 Wochen vor dem Screening definiert. Als Baseline der Auslaufphase wurden die 4 Wochen vor der Auslaufphase definiert.



a BRENDA psychosocial programme provided at Weeks 0, 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, and 28.

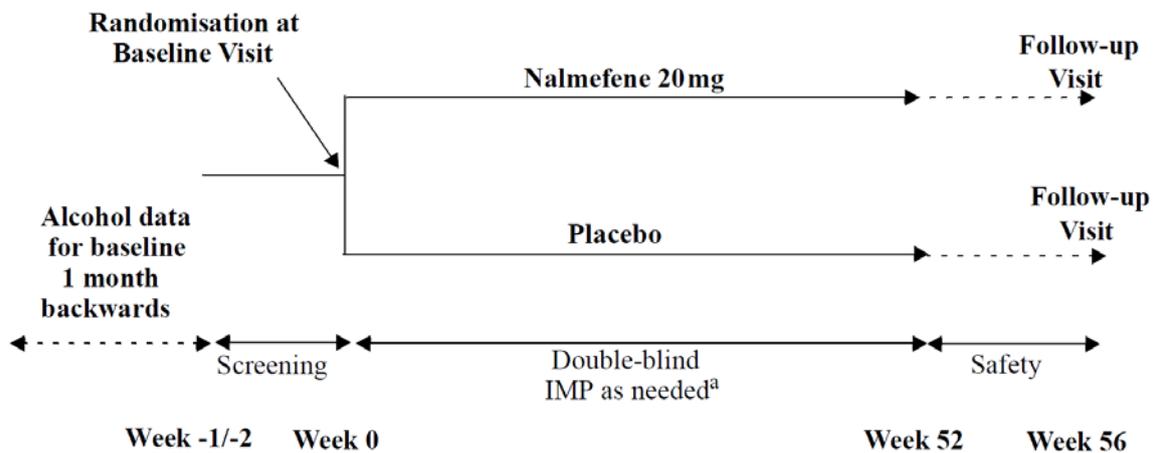
Abbildung 4-22: Design der Studien 12014A und 12023A

Als primäre Endpunkte wurden gemäß EMA Guideline (2010) die Veränderung der Anzahl der schweren Trinktage (*heavy drinking day*; HDD) und die Gesamtmenge des täglichen Alkoholkonsum (*Total Alcohol Consumption*; TAC) von Baseline bis Woche 24 erhoben. Ein schwerer Trinktag (HDD) war gemäß WHO definiert als ein Tag mit einem Alkoholkonsum von ≥ 60 g Alkohol bei Männern, bzw. ≥ 40 g Alkohol bei Frauen (WHO 2004). TAC war definiert als die mittlere tägliche Alkoholmenge (in g/Tag), die innerhalb eines Monats (28 Tage) getrunken wurde. Sekundäre Endpunkte sind in Tabelle 4-57 aufgeführt.

12013A

Primäres Ziel der 12013A Studie war die Evaluierung der Sicherheit und Verträglichkeit von Nalmefen 20 mg bei Bedarf im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit über einen Zeitraum von 52 Wochen. Co-primäres Ziel war die Evaluierung der Wirksamkeit von Nalmefen 20 mg im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit bei Bedarf eingenommen in den Endpunkten HDD und TAC nach 24 Wochen. Sekundäre Endpunkte sind in Tabelle 4-57 aufgeführt.

In der Studie wurden die Patienten 1-2 Wochen nach dem Screening im Verhältnis 3:1 für 52 Wochen auf die beiden Behandlungsarme Nalmefen (20 mg) oder Placebo randomisiert. Die Einnahme der Studienmedikation erfolgte bei Bedarf. Vier Wochen nach Abschluss oder Abbruch der Studie, wurde ein Safety-Follow-up Visit durchgeführt (siehe Abbildung 4-23).



a BRENDA psychosocial programme provided at Weeks 0, 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, and 52.

Abbildung 4-23: Design der Studie 12013A

Biotie Therapies Corp. Studien

CPH-101-0801-01

Das Ziel der Studie war die Wirksamkeit und Sicherheit von Nalmefen als Bedarfsmedikation in der Reduktion des problematischen schweren Trinkens zu untersuchen. Mehr als 90 % der Patienten erfüllten die Kriterien einer Alkoholabhängigkeit nach DSM-IV. Es durfte weder eine sofortige Abstinenz noch eine Entgiftung indiziert sein.

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie. Die eingeschlossenen Patienten (≥ 18 Jahre) hatten Schwierigkeiten ihren Alkoholkonsum zu kontrollieren, tranken Alkohol häufig und in größeren Mengen oder über einen längeren Zeitraum, als sie wollten. Sie wurden in einem Verhältnis von 3:2 auf die Behandlungsarme Nalmefen 20 mg (ab der 3. Woche war eine Erhöhung auf 40 mg bzw. eine Erniedrigung auf 10 mg) oder Placebo bei Bedarf randomisiert. Die Behandlungsdauer betrug 28 Wochen. Nach 28 Wochen schloss sich für die Patienten im Nalmefen-Arm, welche auf die Behandlung mit Nalmefen ansprachen, eine 24-wöchige Extensionsphase an. Diese Patienten erhielten entweder weiterhin Nalmefen oder wurden auf Placebo umgestellt. Die Studienteilnehmer erhielten als begleitende psychosoziale Unterstützung einige Elemente aus BRENDA. Abstinenz wurde nicht als Behandlungsziel formuliert. Primärer Endpunkt war die Anzahl der schweren Trinktage (HDD). Sekundäre Endpunkte sind in Tabelle 4-57 aufgeführt.

Alle vier relevanten Nalmefen-Studien untersuchten die Wirksamkeit von Nalmefen in der Reduktion des Alkoholkonsums bei alkoholabhängigen Patienten. Die Studien 12014A und 12023A und CPH-101-0801 hatten eine Behandlungsdauer von 24 bzw. 28 Wochen, während die Studie 12013A eine Behandlungsdauer von 52 Wochen hatte. In allen Studien wurde zusätzlich eine unterstützende psychosoziale Therapie durchgeführt. Die Studien wurden randomisiert, kontrolliert, doppelblind und parallel durchgeführt. Alle Studien wurden in Europa und überwiegend (<98%) an Kaukasiern durchgeführt.

Alle Studien untersuchten als aktive Substanz Nalmefen und waren placebo-kontrolliert. Die Nalmefen-Dosis betrug 20 mg/Tag bei Bedarf; in Studie CPH-101-0801 war eine Anpassung der Nalmefen-Dosierung auf 40 mg/Tag bzw. 10 mg/Tag möglich. Die durchschnittliche Dosierung betrug 19,7 mg bzw. 24,8 mg in der Nalmefen- bzw. Placebo-Gruppe. Die Patientenpopulation bestand aus ambulanten, erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) beider Geschlechter. Das Verhältnis Männer zu Frauen war in den vier Studien in etwa gleich.

Bezüglich Patienten, Interventionen, Kontrollgruppen, Endpunkten und Studientyp sind die Studien somit insgesamt gut vergleichbar.

Auf Basis der aktuell für Deutschland verfügbaren epidemiologischen Daten aus dem Jahr 2012 liegt die Jahresprävalenz einer Alkoholabhängigkeit in der Altersgruppe 18-64 Jahren bei 3,4%. Dabei liegt die Jahresprävalenz bei Männern mit 4,8% deutlich höher als bei Frauen mit 2,0%. In der Bevölkerungsgruppe der über 64-Jährigen ist die Jahresprävalenz mit 0,72% deutlich niedriger (Männer 1,08%; Frauen 0,64%).

Ca. 25% der Alkoholabhängigen in Deutschland weisen einen Alkoholkonsum auf einem mindestens hohen Risikoniveau gemäß der Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) (Frauen >40g/Tag; Männer >60g/Tag) auf. Von diesen Alkoholabhängigen mit mindestens hohem Risikoniveau sind ca 75% Männer.

Der überwiegende Anteil der alkoholabhängigen Patienten in Deutschland befindet sich in der ambulanten Versorgung. Lediglich 10% bis 13% der ambulant diagnostizierten Alkoholabhängigen werden im Sinne der Abstinenztherapie stationär oder teilstationär behandelt. (siehe Abschnitt 3.2.3)

Insofern spiegeln Geschlecht und Alter der in den Studien untersuchten Patienten die Verbreitung der Erkrankung in Deutschland wieder. Der Patientenstatus (ambulant), der in den Studien untersuchten Patienten, entspricht der Diagnostik und Behandlungssituation der Erkrankung in Deutschland. Des Weiteren wurde in allen Nalmefen-Studien die Pharmakotherapie von einer psychosozialen Therapie begleitet. Dies entspricht dem Zulassungsstatus von Nalmefen in Deutschland.

Eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist daher gegeben.

Naltrexon-Studien

Ballidin 2003 (NTX04)

Ziel der Studie war, die Wirksamkeit und Sicherheit von Naltrexon in Kombination mit Kognitiver Verhaltenstherapie oder supportiver Therapie bei alkoholabhängigen Patienten über 24 Wochen zu untersuchen. Zudem sollte die Studie zeigen, ob die Art der angewandten Psychotherapie unterschiedliche Auswirkungen auf die Wirksamkeit von Naltrexon hat.

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrische Studie. Es wurden erwachsene Patienten (18-65 Jahre) mit einer Alkoholabhängigkeit nach DSM-IV eingeschlossen, die in den 60 Tagen vor der Randomisierung an mindestens 20 Tagen mindestens 5 (Männer) bzw. 4 (Frauen) alkoholische Getränke konsumiert hatten und vor dem Screening nicht mehr als 14 Tagen abstinent gewesen waren. Einige Patienten nahmen aktuell oder früher an einem lokalen Alkohol-Behandlungsprogramm teil. Darüber hinaus lagen k.A. über niedrigschwellige Hilfsangebote vor Anwendung der Arzneitherapie vor. Der Alkoholkonsum der eingeschlossenen Patienten lag zu Studienbeginn auf einem hohen Risikoniveau (mittlere Alkoholkonsum 151g/Tag). Die Patienten wurden in 4 Gruppen eingeteilt und bekamen entweder Naltrexon (50 mg/Tag) oder Placebo, jeweils in Kombination mit Kognitiver Verhaltenstherapie (CBT) oder supportiver Therapie (ST). Die Anzahl der Sitzungen war bei beiden Therapien gleich – insgesamt 9 – und jede Sitzung dauerte in etwa 40 bis 60 Minuten. Zielparameter waren unter anderem die Anzahl der schweren Trinktage (HDD), die Menge Alkohol pro Trinktag (ACpDD), Alkoholverlangen, Laborparameter, Compliance, unerwünschte Ereignisse und psychiatrische Symptome.

Heinäla 2001 (NTX17)

Ziel der Studie war es, die berichteten Daten zur Wirksamkeit von Naltrexon zu replizieren sowie neue Strategien zur Steigerung der Wirksamkeit von Naltrexon in der Behandlung der Alkoholabhängigkeit zu untersuchen.

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, monozentrische Studie. Es wurden erwachsene Patienten (21-65 Jahre) mit einer Alkoholabhängigkeit nach DSM-IV eingeschlossen, die in den letzten 30 Tagen vor Studienbeginn durchschnittlich 5 oder mehr alkoholische Getränke pro Tag konsumiert hatten. Es lagen k.A. über niedrigschwellige Hilfsangebote vor Anwendung der Arzneitherapie vor. In den ersten 12 Behandlungswochen nahmen die Patienten einmal tägliche Naltrexon 50mg oder Placebo ein. Daran anschließend wurde die Studienmedikation (Naltrexon 50mg oder Placebo) für 20 Wochen von den Patienten bei Bedarf eingenommen. D.h. die Patienten nahmen die Medikation nur dann ein, wenn sie ein Risiko für Alkoholkonsum sahen oder wenn das Verlangen nach Alkohol übermächtig wurde. Die Patienten erhielten zusätzlich zur Pharmakotherapie (Naltrexon oder Placebo) entweder Gruppensitzungen mit Kognitiver Verhaltenstherapie oder Supportiver Verhaltenstherapie. Primärer Endpunkt war der Rückfall zu schwerem Trinken. Weitere Zielparameter waren unter anderem die konsumierte Gesamtalkoholmenge, das Alkoholverlangen, Laborparameter und unerwünschte Ereignisse.

Morris 2001 (NTX29)

Ziel der Studie war, die Wirksamkeit von Naltrexon bei der Behandlung von Männern mit Alkoholabhängigkeit über 12 Wochen zu untersuchen.

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie. Es wurden erwachsene, männliche Patienten (18-65 Jahre) mit einer Alkoholabhängigkeit nach DSM-III-R, einer Punktzahl von mindestens 5 auf dem Michigan Alcohol Screening Test und einer Abstinenz von 3-30 Tagen vor Studienbeginn eingeschlossen. Es lagen k.A. über niedrigschwellige Hilfsangebote vor Anwendung der Arzneitherapie vor. Die Patienten erhielten entweder Naltrexon (50 mg/Tag) oder Placebo, für die Dauer von 12 Wochen. Die Patienten wurden zudem aufgefordert, an 12 wöchentlichen 1,5-stündigen Gruppensitzungen (Psychoedukation und soziale Unterstützung) teilzunehmen. Primäre Endpunkte waren die Erhaltung der Abstinenz und der Rückfall zum Alkoholkonsum. Weitere Zielparameter waren unter anderem die Anzahl der Trinktage wöchentlich und insgesamt, die Anzahl konsumierter Drinks wöchentlich und insgesamt und Laborparameter.

O'Malley 2003 (NTX33)

In der Quelle werden 3 miteinander verknüpfte, aber eigenständige Studien beschrieben. Für die Bewertung wurde die Studie 2 herangezogen, die hier näher beschrieben und dargestellt wird.

Ziel der Studie 2 war die Untersuchung, ob die Weiterbehandlung mit Naltrexon für zusätzliche 24 Wochen wirksam ist in der Aufrechterhaltung der initialen Response auf die Kurzzeittherapie (10 Wochen) mit Naltrexon.

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie. Im Unterschied zu den anderen, in diesem Abschnitt beschriebenen Naltrexon-Studien wurden in Studie 2 die Responder einer initialen, unverblindeten, 10-wöchigen Naltrexontherapie (Studie 1) eingeschlossen. Es lagen k.A. über niedrigschwellige Hilfsangebote vor Anwendung der Arzneitherapie vor. In Studie 1 wurden erwachsene Patienten (18-65 Jahre) mit einer Alkoholabhängigkeit nach DSM-III-R und einer Abstinenz von 5-30 Tagen vor Studienbeginn eingeschlossen. Patienten, die maximal 2 schwere Trinktage ($HDD = \geq 5$ DpD für Männer oder ≥ 4 DpD für Frauen) innerhalb der letzten 28 Tage der Studie 1 hatten, wurden als Responder klassifiziert. Ebenso wie in Studie 1 erhielten die Patienten in Studie 2 15-20-minütige Sitzungen mit Primary Care Management (PCM). Primäre Endpunkte waren die Responderrate und die Anzahl der abstinenten Tage. Weitere Zielparameter waren unter anderem die Anzahl der Drinks pro Trinktag, Zeit bis zum ersten schweren Trinktag (HDD) und Laborparameter.

Anton 2005 (NTX40)

Ziel der Studie war die Wirksamkeit von Naltrexon in Kombination mit kognitiver Verhaltenstherapie (CBT) oder motivierender Gesprächstherapie (MET) in der Behandlung

der Alkoholabhängigkeit bei mäßig schwerkranken Alkoholikern über 12 Wochen im Vergleich zu Placebo zu untersuchen.

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie. Es wurden erwachsene Patienten (21-70 Jahre) mit einer Alkoholabhängigkeit nach DSM-IV (einschließlich Kriterium 2 - Kontrollverlust über den Alkoholkonsum), die durchschnittlich mindestens 5 (Männer) bzw. 4 (Frauen) alkoholische Getränke pro Tag in den 90 Tagen vor Studienbeginn konsumiert hatten und mindestens 5 Tage abstinent sein konnten vor Studienbeginn, eingeschlossen. Es lagen k.A. über niedrigschwellige Hilfsangebote vor Anwendung der Arzneitherapie vor. Die Patienten erhielten entweder Naltrexon (50 mg/Tag) oder Placebo, jeweils in Kombination mit kognitiver Verhaltenstherapie oder motivierender Gesprächstherapie. Während der 12-wöchigen Studiendauer fanden die Therapiesitzungen in der CBT-Gruppe wöchentlich statt. In der MET-Gruppe fanden insgesamt 4 Sitzungen statt. Die Anzahl der Drinks pro Trinktag (DpDD) und der prozentuale Anteil der abstinenten Tage waren die primären Endpunkte. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem Rückfallrate, Zeit bis zum ersten, zweiten, dritten und vierten Rückfall, Alkoholverlangen und Laborparameter.

O'Malley 2008 (NTX51)

Ziel der Studie war, die Wirksamkeit von Naltrexon allein und in Kombination mit Sertralin in der Rückfallprophylaxe bei alkoholabhängigen Ureinwohnern Alaskas und Nord-Amerikas über 16 Wochen im Vergleich zu Placebo zu untersuchen.

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie. Es wurden erwachsene Patienten (18-65 Jahre) mit einer diagnostizierten Alkoholabhängigkeit nach DSM-IV eingeschlossen, die mehr als 21 (Männer) bzw. 14 (Frauen) alkoholische Getränke pro Woche konsumierten, mit mindestens 2 schweren Trinktagen während einer 30-tägigen Periode innerhalb der letzten 90 Tage vor Studienbeginn und die 4-30 Tage vor Studienbeginn abstinent sein konnten. Es lagen k.A. über niedrigschwellige Hilfsangebote vor Anwendung der Arzneitherapie vor. Eine Entgiftung (stationär oder ambulant) wurde den Patienten angeboten, jedoch mussten sie vor der Randomisierung mindestens 4 Tage frei von Entgiftungsmedikamenten sein. Die Patienten erhielten entweder Naltrexon (50 mg/Tag), Naltrexon (50 mg/Tag) und Sertralin (100 mg/Tag) oder Placebo. Zusätzliche Betreuung erfolgte in Form von bis zu 9 unterstützenden medizinischen Sitzungen. Primäre Endpunkte waren die Totale Abstinenz und die Zeit bis zum ersten schweren Trinktag. Weitere Zielparameter waren unter anderem die Anzahl der abstinenten Tage und der schweren Trinktage, die Anzahl der alkoholischen Getränke pro Trinktag und Laborparameter.

Volpicelli 1997 (NTX59)

Ziel der Studie war, die Wirksamkeit von Naltrexon als Zusatzbehandlung zu einer psychosozialen Therapie in der Behandlung von Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit über 12 Wochen zu untersuchen.

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie. Es wurden erwachsene Patienten (21-65 Jahre) mit einer Alkoholabhängigkeit nach DSM-III-R und einer kürzlich abgeschlossenen Entgiftung eingeschlossen. Es lagen k.A. über niedrigschwellige Hilfsangebote vor Anwendung der Arzitherapie vor. Nach einwöchiger Placebo-Run-in-Phase erhielten die Patienten Naltrexon (50 mg/Tag) oder Placebo für die Dauer von 12 Wochen. Zusätzlich fanden individuelle Psychotherapie-Sitzungen zur Rückfallprophylaxe statt (im ersten Monat zweimal pro Woche, danach einmal pro Woche). Die Zeit bis zum Rückfall war der primäre Endpunkt. Sekundäre Zielparameter waren unter anderem die Zeit bis zum ersten Trinktag, Anzahl der Trinktage, Alkoholverlangen, Rückfallrate und Laborparameter.

Die sieben relevanten Naltrexon-Studien untersuchten die Wirksamkeit von Naltrexon bei alkoholabhängigen Patienten bezüglich Reduktion des Alkoholkonsums, Rückfallprophylaxe und Abstinenz über 10 - 32 Wochen. Alle Studien untersuchten als aktive Substanz Naltrexon und waren placebo-kontrolliert. Die Naltrexon-Dosis betrug in allen Studien während der doppelblinden Phase 50 mg/Tag; in Studie NTX51 wurde an den Tagen eins 12.5 mg/Tag, an den Tagen zwei und drei 25 mg/Tag und an allen weiteren Tagen 50 mg/Tag Naltrexon verabreicht. In allen Studien wurde zusätzlich eine unterstützende Begleittherapie durchgeführt. Alle Studien wurden randomisiert, kontrolliert, parallel und doppelblind durchgeführt, außer Studie NTX33, eine Studie die aus 3 randomisierten Studien besteht, und in Studie 1 offen und in Studie 2 und 3 doppelblind durchgeführt wurde. Die doppelblinde Studie 2 wurde für den indirekten Vergleich herangezogen. Die Patientenpopulationen bestanden aus Patienten mit Alkoholabhängigkeit gemäß DSM-IV oder DSM-III-R Kriterien. Die Studien wurden in Europa (Finnland, Schweden), USA und Australien durchgeführt. Die Patientenpopulation bestand aus erwachsenen Patienten (meist 18 - 65 Jahre, in Studie NTX40 21 - 70 Jahre und in Studie NTX59 21 - 65 Jahre) beider Geschlechter. Nur in der Studie NTX29 wurden nur Männer untersucht. 78% der Patienten aller Naltrexon-Studien waren Männer (Anteil Männer je Studie 66% - 100%). Die Patienten wurden meist ambulant behandelt, außer in Studien NTX40 und NTX51.

Bezüglich Patienten, Interventionen, Kontrollgruppen und Studientyp sind die Studien somit insgesamt gut vergleichbar. Die Bestimmung der primären Endpunkte der Studien ist hingegen nicht einheitlich.

Auf Basis der aktuell für Deutschland verfügbaren epidemiologischen Daten aus dem Jahr 2012 liegt die Jahresprävalenz einer Alkoholabhängigkeit in der Altersgruppe 18-64 Jahren

bei 3,4%. Dabei liegt die Jahresprävalenz bei Männern mit 4,8% deutlich höher als bei Frauen mit 2,0%. In der Bevölkerungsgruppe der über 64-Jährigen ist die Jahresprävalenz mit 0,72% deutlich niedriger (Männer 1,08%; Frauen 0,64%). Circa 70% der Alkoholabhängigen in Deutschland sind männlich.

Der überwiegende Anteil der alkoholabhängigen Patienten in Deutschland befindet sich in der ambulanten Versorgung. Lediglich 10% bis 13% der ambulant diagnostizierten Alkoholabhängigen werden im Sinne der Abstinenztherapie stationär oder teilstationär behandelt. (siehe Abschnitt 3.2.3)

Insofern spiegeln Geschlecht und Alter der in den Studien untersuchten Patienten die Verbreitung der Erkrankung in Deutschland wieder. Der Patientenstatus (ambulant), der in den Studien untersuchten Patienten, entspricht der Diagnostik und Behandlungssituation der Erkrankung in Deutschland. Des Weiteren wurde in allen Naltrexon-Studien die Pharmakotherapie von einer psychosozialen Therapie begleitet. Dies entspricht dem Zulassungsstatus von Nalmefen in Deutschland.

Eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist daher gegeben.

4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-60: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Nalmefen) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Naltrexon)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nalmefen							
12014A	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
12023A	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
12013A	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
CPH-101-0801	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Naltrexon							
Balldin 2003 (NTX04)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Heinälä 2001 (NTX17)	unklar	ja	ja	ja	unklar	ja	niedrig
Morris 2001 (NTX29)	unklar	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
O'Malley 2003 (NTX33)	ja	ja	ja	ja	ja	nein	niedrig
Anton 2005 (NTX40)	unklar	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
O'Malley 2008 (NTX51)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Volpicelli 1997 (NTX59)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

12014A

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrische Phase III Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat computer-generiert mit einem 4-Ziffern-Code erzeugt. Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt durchgeführt. Als doppelblinde Studie waren sowohl Patient als auch Behandler verblindet. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten erfolgte planmäßig und wie vorab definiert. Es hat sich kein Anhalt für sonstige Punkte ergeben, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial der Studie 12014A wird demnach als niedrig eingestuft.

12023A

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrische Phase III Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat computer-generiert mit einem 4-Ziffern-Code erzeugt. Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt durchgeführt. Als doppelblinde Studie waren sowohl Patient als auch Behandler verblindet. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten erfolgte planmäßig und wie vorab definiert. Es hat sich kein Anhalt für sonstige Punkte ergeben, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial der Studie 12023A wird demnach als niedrig eingestuft.

12013A

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrische Phase III Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat computer-generiert mit einem 4-Ziffern-Code erzeugt. Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt durchgeführt. Als doppelblinde Studie waren sowohl Patient als auch Behandler verblindet. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten erfolgte planmäßig und wie vorab definiert. Es hat sich kein Anhalt für sonstige Punkte ergeben, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial der Studie 12013A wird demnach als niedrig eingestuft.

CPH-101-0801

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrische Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat mit der Anwendung PROC PLAN der Software SAS Release 8.01 TS Level 01M0 erzeugt. Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt

durchgeführt. Als doppelblinde Studie waren sowohl Patient als auch Behandler verblindet. Die Erhebung und Auswertung der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten erfolgte planmäßig und wie vorab definiert. Es hat sich kein Anhalt für sonstige Punkte ergeben, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial der Studie CPH-101-801 wird demnach als niedrig eingestuft.

Naltrexon-Studien

Ballin 2003 (NTX04)

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrische Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat durch eine Blockrandomisierung in 4er Blöcken erzeugt, um eine gleiche Verteilung von Placebo und Naltrexon zu gewährleisten. Den Patienten wurden sequenzielle Nummern zugeordnet, die nach Studienzentrum stratifiziert wurden. Eine Randomisierungsliste, die die Patientennummern zu einer der beiden Studienmedikationen zuordnete, wurde zentralisiert vom Hersteller in den USA erstellt und die mit fortlaufenden Nummern beschriftete Studienmedikation nach Schweden (Studienort) ausgeliefert. Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt durchgeführt. Als doppelblinde Studie waren sowohl Patient als auch Behandler verblindet. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für diese Bewertung wurden 2 der 4 Studienarme verwendet. Dies führt allerdings nicht zu einer relevanten Verzerrung, da für den Vergleich die mit Supportiver Therapie behandelten Patienten herangezogen wurden, die entweder in den Naltrexon- oder den Placebo-Arm randomisiert worden waren. Ausgeschlossen wurden die beiden Studienarme, in denen die Patienten zusätzlich zur Pharmakotherapie (Naltrexon oder Placebo) Kognitive Verhaltenstherapie erhielten.

Das Verzerrungspotenzial der Studie NTX04 wird zusammenfassend als niedrig eingestuft.

Heinälä 2001 (NTX17)

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist unklar, da dies in der Quelle nicht näher beschrieben wird. Die Gruppenzuteilung war verdeckt, da die Studienmedikation zentral hergestellt wurde und identisch aussehende, undurchsichtige Kapseln, die entweder Naltrexon oder Placebo enthielten, verwendet wurden. Als doppelblinde Studie waren sowohl Patient als auch Behandler hinsichtlich der Zuteilung zur Pharmakotherapie verblindet. Drei der im Methodenteil beschriebenen sekundären Endpunkte wurden im Ergebnisteil nicht berichtet. Da die Art der Darstellung der im Ergebnisteil beschriebenen Endpunkte nicht auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeutet, wird trotz der unklaren ergebnisunabhängigen Berichterstattung auf Studienebene keine relevante Verzerrung der Ergebnisse erwartet. Es

hat sich kein Anhalt für sonstige Punkte ergeben, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Für diese Bewertung wurden 2 der 4 Studienarme verwendet. Dies führt allerdings nicht zu einer relevanten Verzerrung, da für den Vergleich die mit Supportiver Therapie behandelten Patienten herangezogen wurden, die entweder in den Naltrexon- oder den Placebo-Arm randomisiert worden waren. Ausgeschlossen wurden die beiden Studienarme, in denen die Patienten zusätzlich zur Pharmakotherapie (Naltrexon oder Placebo) Kognitive Verhaltenstherapie erhielten. Da die Studie in der Publikation als randomisiert und doppelblind beschrieben wurde, führte die unklare Erzeugung der Randomisierungssequenz nicht zu einer Hochstufung des Verzerrungspotenzials. Ebenso führt die unklare ergebnisunabhängige Berichterstattung, wie oben beschrieben, nicht zu einer Hochstufung des Verzerrungspotenzials.

Das Verzerrungspotenzial der Studie NTX17 wird demnach als niedrig eingestuft.

Morris 2001 (NTX29)

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie. Es bleibt unklar, ob die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde, da dies in der Quelle nicht beschrieben wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt. Sowohl der Patient als auch das Studienpersonal waren hinsichtlich der zugeteilten Pharmakotherapie verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Es hat sich kein Anhalt für sonstige Punkte ergeben, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Da die Doppelverblindung in der Publikation beschrieben wurde, führte die unklare Erzeugung der Randomisierungssequenz nicht zu einer Hochstufung des Verzerrungspotenzials.

Das Verzerrungspotenzial der Studie NTX29 wird demnach als niedrig eingestuft.

O'Malley 2003 (NTX33)

Bei Studie NTX33 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie, die Teil 2 einer Studiensequenz aus drei miteinander verknüpften, aber eigenständigen, randomisierten Studien ist, die in der Quelle beschrieben werden. Die zufällige Zuteilung der Patienten erfolgte zentral mittels computergenerierter Liste. Sowohl Patient als auch Studienpersonal waren gegenüber der Pharmakotherapie verblindet. In die doppelblinde Studie 2 wurden die Responder der Studie 1 (unverblindete Naltrexon-Behandlung) eingeschlossen und auf die Behandlung Naltrexon oder Placebo randomisiert. Die Auswertungen der in den indirekten Vergleich einfließenden Studie 2 basieren daher ausschließlich auf Patienten, die an Baseline eine Response auf Naltrexon zeigten. Eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch die Selektion von Respondern als Studienpopulation wird auf Endpunktebene diskutiert und führt nicht generell zu einer Hochstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.

Das Verzerrungspotenzial der Studie NTX33 wird demnach als niedrig eingestuft.

Anton 2005 (NTX40)

Die Studie NTX40 ist als randomisiert, placebokontrolliert und doppelblind beschrieben. In der Quelle bleibt allerdings unklar, ob die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt. In der doppelblinden Studie waren sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet. Es lassen sich keine Indizien finden, die auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung hindeuten. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte liegen nicht vor.

Das Verzerrungspotenzial der Studie NTX40 wird demnach als niedrig eingestuft.

O'Malley 2008 (NTX51)

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt, indem die Studienteilnehmer in 12er Blöcken innerhalb der verschiedenen Gruppen und der verschiedenen Studienzentren verteilt wurden. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt. In der doppelblinden Studie waren sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet. Von den ursprünglich entsprechend der Fallzahlberechnung geplanten 198 Patienten wurden insgesamt nur 101 Patienten eingeschlossen und randomisiert. Diese Abweichung der Fallzahl wird in der Quelle adäquat diskutiert und mit einer unerwartet langsamen Patientenrekrutierung begründet. So dass dies nicht als Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gewertet wird. Es ergaben sich auch sonst keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, liegen nicht vor.

Das Verzerrungspotenzial der Studie NTX51 wird demnach als niedrig eingestuft.

Volpicelli 1997 (NTX59)

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat mittels computer-generierter Nummernlisten (20-er Blöcke) erzeugt. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt. In der doppelblinden Studie waren sowohl die Patienten als auch das Studienpersonal hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es hat sich kein Anhalt für sonstige Punkte ergeben, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial der Studie NTX59 wird demnach als niedrig eingestuft.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Im Rahmen des Zulassungsprozesses wurde die Zielpopulation auf Patienten mit einem Alkoholkonsum auf hohem bis sehr hohem Risikoniveau gemäß WHO begrenzt. Die im Weiteren dargestellten Informationen und Ergebnisse beziehen sich daher ausschließlich auf die Zielpopulation von Nalmefen gemäß Zulassung (siehe Abschnitt 4.2.1).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-61: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Trinkhäufigkeit 24 Wochen	Trinkhäufigkeit 12 Wochen	Trinkmenge 24 Wochen	Trinkmenge 12 Wochen	Alkoholkonsum* 24 Wochen	Alkoholkonsum* 12 Wochen	Gammaglutamyl- transferase (GGT) 24 Wochen	Gammaglutamyl- transferase (GGT) 12 Wochen	Alaninamino- transferase (ALT) 24 Wochen	Alaninamino- transferase (ALT) 12 Wochen	Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT) - 24 Wochen	Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT) - 12 Wochen	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse - 24 Wochen	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse - 12 Wochen
Nalmefen														
12014A	ja	Ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein
12023A	ja	Ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein
12013A	ja	Ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein
CPH-101- 0801	ja	Ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein
Naltrexon														
Balldin 2003 (NTX04)	ja	Nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein
Heinälä 2001 (NTX17)	nein	Nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Morris 2001 (NTX29)	nein	Nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	ja	nein	nein	nein	ja
O'Malley 2003 (NTX33)	nein	Nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Trinkhäufigkeit 24 Wochen	Trinkhäufigkeit 12 Wochen	Trinkmenge 24 Wochen	Trinkmenge 12 Wochen	Alkoholkonsum* 24 Wochen	Alkoholkonsum* 12 Wochen	Gammaglutamyl- transferase (GGT) 24 Wochen	Gammaglutamyl- transferase (GGT) 12 Wochen	Alaninamino- transferase (ALT) 24 Wochen	Alaninamino- transferase (ALT) 12 Wochen	Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT) - 24 Wochen	Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT) - 12 Wochen	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse - 24 Wochen	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse - 12 Wochen
Anton 2005 (NTX40)	nein	Nein	nein	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
O'Malley 2008 (NTX51)	ja	Nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein
Volpicelli 1997 (NTX59)	nein	Ja	nein	nein	nein	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	ja
*(gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge)														

Fortsetzung der Tabelle 4-61: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse 24 Wochen	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse 12 Wochen	Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse 24 Wochen	Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse 12 Wochen	Übelkeit 24 Wochen	Übelkeit 12 Wochen	Schwindel 24 Wochen	Schwindel 12 Wochen	Schlaflosigkeit 24 Wochen	Schlaflosigkeit 12 Wochen	Kopfschmerzen 24 Wochen	Kopfschmerzen 12 Wochen	Müdigkeit 24 Wochen	Müdigkeit 12 Wochen	Schläfrigkeit 24 Wochen	Schläfrigkeit 12 Wochen
Nalmefen																
12014A	ja	Nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein
12023A	ja	Nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein
12013A	ja	Nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein
CPH-101-0801	ja	Nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein
Naltrexon																
Balldin 2003 (NTX04)	nein	Nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Heinälä 2001 (NTX17)	ja	Nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	nein	nein
Morris 2001 (NTX29)	nein	Nein	nein	nein	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja
O'Malley	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse 24 Wochen	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse 12 Wochen	Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse 24 Wochen	Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse 12 Wochen	Übelkeit 24 Wochen	Übelkeit 12 Wochen	Schwindel 24 Wochen	Schwindel 12 Wochen	Schlaflosigkeit 24 Wochen	Schlaflosigkeit 12 Wochen	Kopfschmerzen 24 Wochen	Kopfschmerzen 12 Wochen	Müdigkeit 24 Wochen	Müdigkeit 12 Wochen	Schläfrigkeit 24 Wochen	Schläfrigkeit 12 Wochen
2003 (NTX33)																
Anton 2005 (NTX40)	nein	Nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
O'Malley 2008 (NTX51)	nein	Nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein
Volpicelli 1997 (NTX59)	nein	Nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

4.3.2.1.3.1 Endpunkte – indirekte Vergleiche aus RCT

4.3.2.1.3.1.1 Trinkhäufigkeit – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-62: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich des Endpunkts Trinkhäufigkeit herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Verum Nalmefen		Placebo		Verum Naltrexon	
		24 Wochen	12 Wochen	24 Wochen	12 Wochen	24 Wochen	12 Wochen
Nalmefen							
4	12014A	•	•	•	•		
	12023A	•	•	•	•		
	12013A	•	•	•	•		
	CPH-101-0801	•	•	•	•		
Naltrexon							
3	Balldin 2003 (NTX04)			•		•	
	O'Malley 2008 (NTX51)			•		•	
	Volpicelli 1997 (NTX59)				•		•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

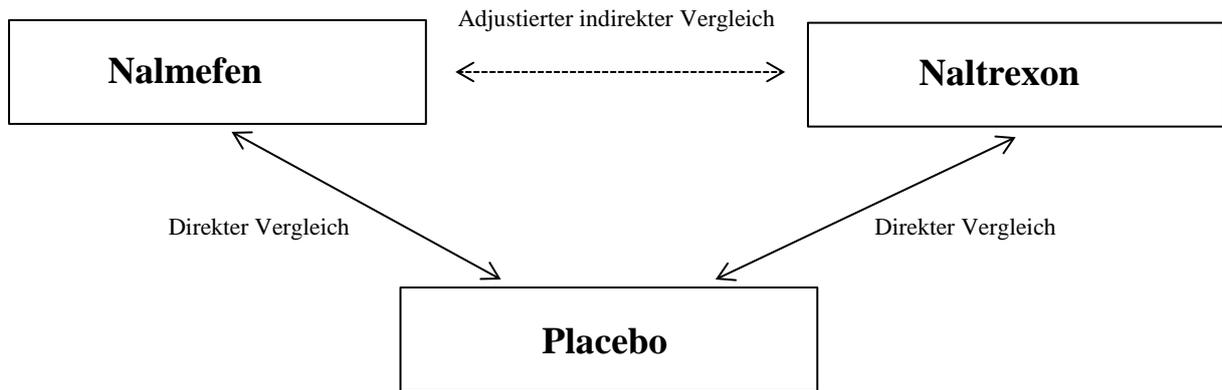


Abbildung 4-24: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Nalmefen und Naltrexon

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-63: Operationalisierung des Endpunkts Trinkhäufigkeit

Studie	Operationalisierung
Nalmefen	
12014A	<p>HDD/Monat (<i>Heavy Drinking Days</i>)</p> <p>HDDs werden anhand der konsumierten Alkoholmenge pro Tag festgelegt. Als HDDs wurden die Tage definiert, an denen die tägliche konsumierte Alkoholmenge für Männer bei 60 g oder mehr und für Frauen bei 40 g oder mehr liegt.</p> <p>Zur Ermittlung wurde die Timeline Follow-Back Methode (Sobell et al. 1992) verwendet, die bei jeder Studienvisite erfasst wurde.</p> <p>Die Änderungen der monatlichen Anzahl von HDDs im Vergleich zur Baseline 1 wurde mittels dem Model MMRM (<i>Mixed Model Repeated Measures</i>) unter Verwendung von beobachteten Fällen (OC = <i>Observed Cases</i>) analysiert.</p>
12023A	<p>HDD/Monat (<i>Heavy Drinking Days</i>)</p> <p>HDDs werden anhand der konsumierten Alkoholmenge pro Tag festgelegt. Als HDDs wurden die Tage definiert, an denen die tägliche konsumierte Alkoholmenge für Männer bei 60 g oder mehr und für Frauen bei 40 g oder mehr liegt.</p> <p>Zur Ermittlung wurde die Timeline Follow-Back Methode (Sobell et al. 1992) verwendet, die bei jeder Studienvisite erfasst wurde.</p> <p>Die Änderungen der monatlichen Anzahl von HDDs im Vergleich zur Baseline 1 wurde mittels dem Model MMRM (<i>Mixed Model Repeated Measures</i>) unter Verwendung von beobachteten Fällen (OC = <i>Observed Cases</i>) analysiert.</p>
12013A	<p>HDD/Monat (<i>Heavy Drinking Days</i>)</p> <p>HDDs werden anhand der konsumierten Alkoholmenge pro Tag festgelegt. Als HDDs wurden die Tage definiert, an denen die tägliche konsumierte Alkoholmenge für Männer bei 60 g oder mehr und für Frauen bei 40 g oder mehr liegt.</p> <p>Zur Ermittlung wurde die Timeline Follow-Back Methode (Sobell et al. 1992) verwendet, die bei jeder Studienvisite erfasst wurde.</p> <p>Die Änderungen der monatlichen Anzahl der HDDs ab Baseline wurden mittels MMRM-Model unter Verwendung von beobachteten Fällen (OC) analysiert.</p>

Studie	Operationalisierung
CPH-101-0801	<p>HDD/Monat (<i>Heavy Drinking Days</i>)</p> <p>HDDs werden anhand der konsumierten Alkoholmenge pro Tag festgelegt. Als HDDs wurden die Tage definiert, an denen die tägliche konsumierte Alkoholmenge für Männer bei 5 oder mehr Standardgetränken und für Frauen bei 4 oder mehr Standardgetränken liegt. Es wurde geschätzt, dass ein Standardgetränk 12 g Ethanol enthält, obwohl die Art und die Marke der alkoholischen Getränke zu einem Range von 10-14 g Ethanol pro Standardgetränk führte.</p> <p>Zur Ermittlung wurde die Timeline Follow-Back Methode (Sobell et al. 1992) verwendet, die bei jeder Studienvisite erfasst wurde.</p> <p>Zur Ermittlung der monatlichen Anzahl der HDDs wurde ein linear gemischtes Modell verwendet. Das Modell wurde mittels wiederholender Messungen von Varianzanalysen analysiert.</p>
Naltrexon	
Balldin 2003 (NTX04)	<p>HDD (%): <i>Heavy Drinking Days (%)</i></p> <p>HDDs (schwere Trinktage) werden anhand der konsumierten Alkoholmenge pro Tag festgelegt. Als HDDs wurden die Tage definiert, an denen die tägliche konsumierte Alkoholmenge für Männer bei 5 oder mehr alkoholischen Getränken und für Frauen bei 4 oder mehr alkoholischen Getränken lag. Ein alkoholisches Getränk entsprach etwa 12g reinem Alkohol. HDD (%) gibt die HDD bezogen auf die Gesamtdauer des untersuchten Zeitraums in % an. In dieser Studie wurde der prozentuale Anteil der schweren Trinktage nach sechs Monaten ermittelt.</p> <p>Zur Ermittlung des Alkoholkonsums wurde bei jeder Studienvisite die Timeline Follow-Back Methode (Sobell et al. 1988) verwendet.</p> <p>Die Analyse erfolgte mittels generalisiertem linearem Modell der repeated-measure ANOVA (6 Zeitpunkte entsprechend dem jeweiligen Behandlungsmonat) mit den Baselinewerten der Variablen als Kovariate.</p>
Balldin 2003 (NTX04)	<p>DD (%): <i>Drinking Days (%)</i></p> <p>Als DD (Trinktage) wurden Tage definiert, an denen der Patient Alkohol konsumiert hat. DD (%) gibt die DD bezogen auf die Gesamtdauer des untersuchten Zeitraums in % an. In dieser Studie wurde der prozentuale Anteil der Trinktage nach sechs Monaten ermittelt.</p> <p>Zur Ermittlung des Alkoholkonsums wurde bei jeder Studienvisite die Timeline Follow-Back Methode (Sobell et al. 1988) verwendet.</p> <p>Die Analyse erfolgte mittels generalisiertem linearem Modell der repeated-measure ANOVA (6 Zeitpunkte entsprechend dem jeweiligen Behandlungsmonat) mit den Baselinewerten der Variablen als Kovariate.</p>
O'Malley 2008 (NTX51)	<p>HDD (%): <i>Heavy Drinking Days (%)</i></p> <p>HDDs (schwere Trinktage) werden anhand der konsumierten Alkoholmenge pro Tag festgelegt. Als HDDs wurden die Tage definiert, an denen die tägliche konsumierte Alkoholmenge für Männer bei 5 oder mehr alkoholischen Getränken und für Frauen bei 4 oder mehr alkoholischen Getränken lag. HDD (%) gibt die HDD bezogen auf die Gesamtdauer des untersuchten Zeitraums in % an. In dieser Studie wurde der prozentuale Anteil der schweren Trinktage nach 16 Wochen ermittelt.</p> <p>Zur Ermittlung des Alkoholkonsums wurde bei jeder Studienvisite die Timeline Follow-Back Methode (Sobell et al. 1992) verwendet.</p> <p>Die Analyse erfolgte mittels verallgemeinertem linearem gemischtem Modell (GLMM) mit den Gruppen als festen Effekten und Wochen als wiederholte Messungen.</p>

Volpicelli 1997 (NTX59)	<p>DD (%): <i>Drinking Days (%)</i></p> <p>Als DD (Trinktage) wurden Tage definiert, an denen der Patient Alkohol konsumiert hat. DD (%) gibt die DD bezogen auf die Gesamtdauer des untersuchten Zeitraums in % an. In dieser Studie wurde der prozentuale Anteil der Trinktage nach 12 Wochen ermittelt.</p> <p>Zur Ermittlung des Alkoholkonsums wurde bei jeder Studienvisite der Alcohol Use Questionnaire verwendet.</p> <p>Die Analyse erfolgte mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit den Baselinewerten der Variablen als Kovariate.</p>
--------------------------------	--

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts Trinkhäufigkeit in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nalmefen						
12014A	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig
12023A	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig
12013A	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig
CPH-101-0801	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig
Naltrexon						
Balldin 2003 (NTX04)	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig
O'Malley 2008 (NTX51)	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig
Volpicelli 1997 (NTX59)	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

12014A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Die Umsetzung des ITT-Prinzips erfordert ein lückenloses follow-up aller randomisierten Patienten zu den Studienendpunkten. In der Realität ist dieses Ideal nur schwer zu erreichen. Die ICH E9 Guideline empfiehlt demnach das *Full Analysis Set* (FAS) als geeignetes Analyse Kollektiv, falls das ITT-Prinzip nicht erfüllt werden kann. Es beschreibt jenes Analyse-Set, welches so vollständig wie möglich und so nah wie möglich an dem ITT-Ideal ist. Die Analyse des FAS stellt eine konservative Strategie dar. Sie spiegelt zudem meist Wirksamkeits-Effekte wider, wie sie in der Praxis zu erwarten sind (ICH 1998). Daher wird in allen relevanten Studien die Analyse der Endpunkte anhand des FAS dem ITT-Prinzip als ebenbürtig erachtet. Demnach wurde gemäß ICH E9 Guideline das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Trinkhäufigkeit“ der Studie 12014A wird als „niedrig“ eingestuft.

12023A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Trinkhäufigkeit“ der Studie 12023A wird als „niedrig“ eingestuft.

12013A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*).

Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Trinkhäufigkeit“ der Studie 12013A wird als „niedrig“ eingestuft.

CPH-101-0801

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Trinkhäufigkeit“ der Studie CPH-101-0801 wird als „niedrig“ eingestuft.

Ballidin 2003 (NTX04)

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Alle Studienbeteiligten (die Patienten, wie auch das Studienpersonal) waren bezüglich Pharmakotherapie verblindet. Bei der Datenanalyse dieses Endpunkts wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Es zeigen sich keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Trinkhäufigkeit“ der Studie NTX04 wird als „niedrig“ eingestuft.

O'Malley 2008 (NTX51)

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Studienpersonal) waren bezüglich der Zuordnung zur Pharmakotherapie verblindet. Die Datenanalyse wurde nach dem ITT-Prinzip durchgeführt. Die Berichterstattung erfolgte für diesen Endpunkt ergebnisunabhängig. Es zeigen sich keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Trinkhäufigkeit“ der Studie NTX51 wird als „niedrig“ eingestuft.

Volpicelli 1997 (NTX59)

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Studienpersonal) waren bezüglich der Zuordnung zur Pharmakotherapie verblindet. Die Datenanalyse wurde nach dem ITT-Prinzip durchgeführt. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Es zeigen sich keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Trinkhäufigkeit“ der Studie NTX59 wird insgesamt als „niedrig“ eingestuft.

Ergebnisse nach 24 Wochen Behandlung bzw. Studienende

Tabelle-4-65: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – 24 Wochen

Anzahl Studien	Studie	Verum Nalmefen	Placebo	Verum Naltrexon
Nalmefen				
4	12014A	•	•	
	12023A	•	•	
	12013A	•	•	
	CPH-101-0801	•	•	
Naltrexon				
2	Balldin 2003 (NTX04)		•	•
	O'Malley 2008 (NTX51)		•	•

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Trinkhäufigkeit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Ergebnisse der Einzelstudien

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt Trinkhäufigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, FAS, MMRM)

Studie	Baseline n	Baseline Mittelwert HDD/Monat ± SD	Woche 24 n	Woche 24 Mittelwert HDD/Monat ± SD	Adjustierte Änderung in Woche 24 zu Baseline Mittelwert HDD/Monat ± SE	Reduktion Anzahl Differenz HDD/Monat NMF vs. PBO ± SE [95 % KI] p-Wert
12014A						
Nalmefen	171	22,95 ± 5,9	85	9,3 ± 8,3	-11,64 ± 1,0	-3,68 ± 1,10 [-5,86; -1,51] p = 0,0010
Placebo	167	23,14 ± 5,4	114	14,0 ± 9,4	-7,96 ± 0,95	
12023A						
Nalmefen	148	22,71 ± 6,0	103	10,0 ± 9,9	-12,88 ± 0,93	-2,66 ± 1,18 [-4,98; -0,33] p = 0,0253
Placebo	155	21,63 ± 6,4	111	12,0 ± 10,2	-10,22 ± 0,94	
12013A						
Nalmefen	141	19,14 ± 6,3	102	7,9 ± 8,1	-9,88 ± 0,89	-2,64 ± 1,46 [-5,52; 0,23] p = 0,0714
Placebo	42	18,56 ± 6,4	32	11,6 ± 9,8	-7,24 ± 1,37	
CPH-101-0801*						
Nalmefen	96	19,80 ± 6,39	62	11,7 ± 8,0	-8,47 ± 1,04	-3,45 ± 1,36 [-6,13; -0,76] p = 0,0123
Placebo	70	20,50 ± 5,87	44	16,8 ± 8,8	-5,02 ± 1,17	
Baseline Daten basieren auf FAS, OC SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo NMF: Nalmefen, PBO: Placebo, n: Anzahl der Patienten HDD: <i>Heavy Drinking Days</i> FAS: <i>Full Analysis Set</i> , MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i> , OC: <i>Observed Cases</i> * Datenerhebung zu Therapieende in Woche 28 Quellen: 12014A, 12023A, 12013A – Lundbeck 2012, Lundbeck 2014e; CPH-101-0801 – Lundbeck 2013, Lundbeck 2014e						

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Trinkhäufigkeit aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT)

Studie	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studienende n	Studienende Mittelwert ± SD	Veränderung Mittelwert ± SD	Gruppenunter- schied (Effektgröße) [95% KI] p-Wert
Balldin 2003 (NTX04) – 24 Wochen						
HDD%						
Naltrexon	31	57 ± 22*	31	34 ± 24	na	na
Placebo	32	61 ± 24*	32	39 ± 32		
DD%						
Naltrexon	31	63 ± 23*	31	44 ± 27	na	na
Placebo	32	66 ± 24*	32	50 ± 35		
O'Malley 2008 (NTX51) – 16 Wochen						
HDD%						Cohen's d
Naltrexon [#]	34	53,5 ± 26,61**	34	3,7 ± 3,02	na	0,44
Placebo	34	54,6 ± 25,01**	34	11,2 ± 2,92		[-0,05; 0,93] p=0,059
Naltrexondosierung 50 mg/Tag * bezogen auf die letzten 60 Tage vor Baseline ** bezogen auf die letzten 120 Tage vor Baseline # Naltrexon in der ersten Woche aufgetitriert: Tag 1:12,5 mg; Tag 2-3: 25 mg/Tag; danach 50 mg/Tag SD: Standardabweichung, KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten; na: nicht angegeben; ITT: Intention-to-treat HDD: schwere Trinktage (<i>Heavy Drinking Days</i>) DD: Trinktage (<i>Drinking Days</i>)						

In den vier relevanten Nalmefen-Studien (12014A, 12023A, 12013A, CPH-101-0801) waren die Baseline Werte der schweren Trinktage (HDD/Monat) zwischen den Behandlungsarmen Nalmefen und Placebo vergleichbar. In allen vier Studien verringerte sich nach 24 Wochen bzw. 28 Wochen (CPH-101-0801) Behandlung die Anzahl der schweren Trinktage sowohl in der Nalmefen-Gruppe als auch in der Placebo-Gruppe. Die Studien 12014A, 12023A und CPH-101-0801 zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Placebo im Endpunkt Trinkhäufigkeit. Die Studie 12013A zeigt einen numerischen Vorteil von Nalmefen gegenüber Placebo.

Für Naltrexon konnten die Studien NTX04 und NTX51 berücksichtigt werden. Die Baseline Werte der für den Endpunkt Trinkhäufigkeit herangezogenen Parameter HDD% bzw. DD% zwischen den Behandlungsarmen Naltrexon und Placebo waren in den beiden Naltrexon-Studien vergleichbar. Der Endpunkt HDD% wurde in den Studien NTX04 und NTX51 erhoben. Der Endpunkt DD% wurde in der Studie NTX04 ausgewertet. In beiden Studien nahm die Trinkhäufigkeit in beiden Behandlungsgruppen im Studienverlauf ab. Dabei war die

Abnahme der Trinkhäufigkeit unter Naltrexon stärker, als unter Placebo. Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Naltrexon und Placebo in der Verringerung der Trinkhäufigkeit zu Studienende beobachtet.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnisse der Meta-Analysen

Die Nalmefen-Studien 12014A, 12023A, 12013A und CPH-101-0801 sind aufgrund des ähnlichen Studiendesigns und der ähnlichen Fragestellung vergleichbar. Es liegt keine Heterogenität der Studienergebnisse vor ($p=0,916$; $I^2=0,0\%$). Die Studienergebnisse sind daher für eine metaanalytische Auswertung geeignet.

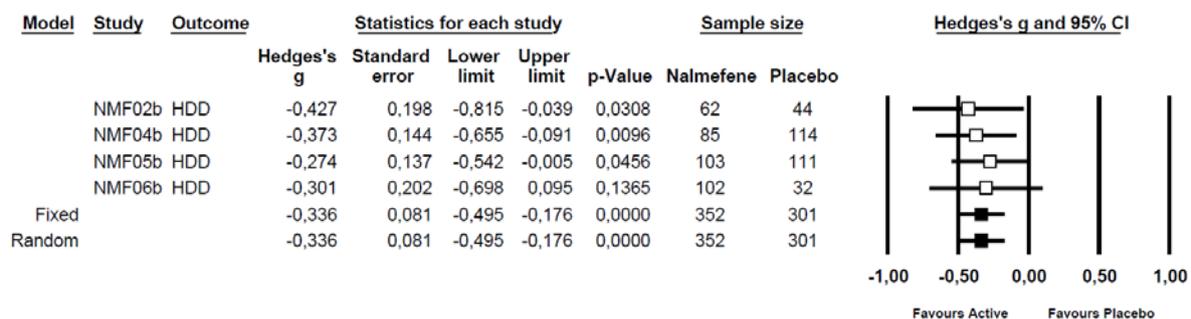


Abbildung 4-25: Meta-Analyse für den Endpunkt Trinkhäufigkeit aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Placebo ($I^2=0,0\%$, $p=0,916$) – 24 Wochen
[NMF02b = CPH-101-0801; NMF04b = 12014A; NMF05b = 12023A; NMF06b = 12013A]

Der Gesamtschätzer (*Random Effect Model*) für den Endpunkt Trinkhäufigkeit zeigt bei homogener Datenlage nach 24 Wochen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Placebo ($p < 0,001$).

Die Naltrexon-Studien NTX04 und NTX51 sind aufgrund des ähnlichen Studiendesigns (bezüglich Patientenpopulation, Intervention, Kontrollgruppe, Studientyp) miteinander vergleichbar. Eine Heterogenität der Studienergebnisse liegt nicht vor ($I^2 = 0,0\%$, $p = 0,562$). Die Studienergebnisse sind daher für eine metaanalytische Auswertung geeignet.

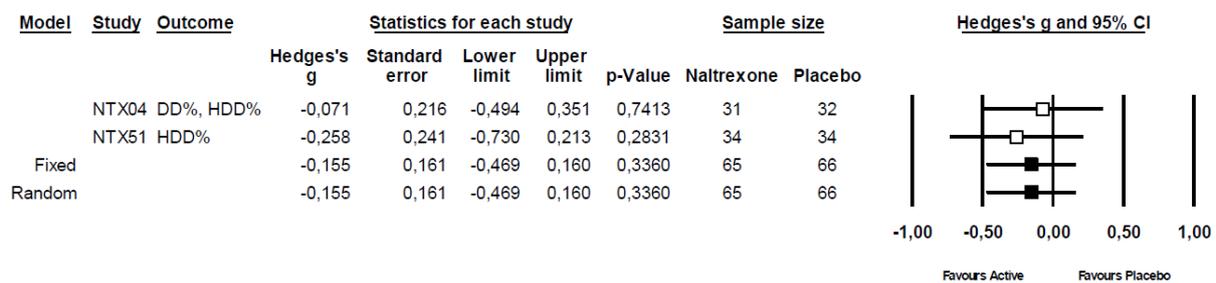


Abbildung 4-26: Meta-Analyse für den Endpunkt Trinkhäufigkeit aus den eingeschlossenen RCT von Naltrexon versus Placebo ($I^2 = 0,0\%$, $p = 0,562$)

Der Gesamtschätzer (*Random Effect Model*) für den Endpunkt Trinkhäufigkeit zeigte bei homogener Datenlage keine statistisch signifikante Überlegenheit von Naltrexon gegenüber Placebo ($p = 0,336$).

Ergebnis des Indirekten Vergleichs

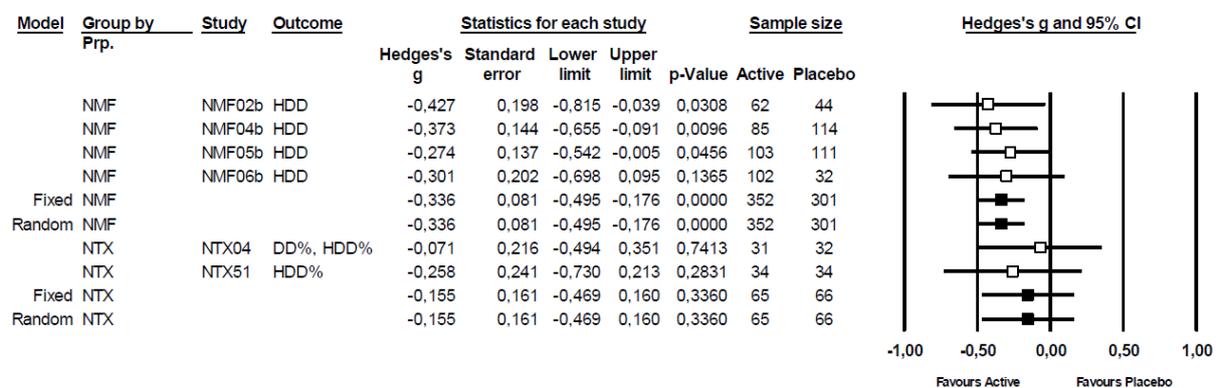


Abbildung 4-27: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Trinkhäufigkeit aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Naltrexon - 24 Wochen [NMF02b = CPH-101-0801; NMF04b = 12014A; NMF05b = 12023A; NMF06b = 12013A]

Tabelle 4-68: Ergebnis für den Endpunkt Trinkhäufigkeit aus dem Indirekten Vergleich – 24 Wochen

Meta-Analyse	Effektstärke		Heterogenität	Indirekter Vergleich Nalmefen vs Naltrexon	
	Hedges' g ± SE	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Hedges' g [95 % KI]	p-Wert
Nalmefen vs Placebo	-0,336 ± 0,081	p<0,001 [-0,495; -0,176]	0,0% p=0,916	-0,181 [-0,534; 0,172]	p=0,314
Naltrexon vs Placebo	-0,155 ± 0,161	p=0,336 [-0,469; 0,160]	0,0% p=0,562		

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall

Der Gesamtschätzer der relevanten Studien des Vergleiches Nalmefen gegenüber Placebo ergab eine statistisch signifikante Überlegenheit für Nalmefen (Hedges' g [95%-KI]: -0,336 [-0,495; -0,176]; p<0,001), wohin gegen der Gesamtschätzer der relevanten Studien des Vergleiches Naltrexon gegenüber Placebo keine statistische Signifikanz erreichte (Hedges' g [95%-KI]: -0,155 [-0,469; 0,160]; p=0,336). Die Ergebnisse der paarweisen Analysen waren jeweils homogen (Nalmefen vs. Placebo I²=0,0%, p=0,916; Naltrexon vs. Placebo I²=0,0%, p=0,562). Der Gesamtschätzer des indirekten Vergleichs Nalmefen versus Naltrexon ergab einen numerischen Vorteil von Nalmefen gegenüber Naltrexon (Hedges' g [95%-KI]: -0,181 [-0,534; 0,172]; p=0,314) für den Endpunkt Trinkhäufigkeit.

Nalmefen zeigt nach 24 Wochen Behandlung eine numerisch stärkere Reduktion der Trinkhäufigkeit als Naltrexon.

Die Studienergebnisse und somit auch die Ergebnisse des indirekten Vergleichs sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Zum einen sind die Patienteneigenschaften (Geschlecht, Alter) und der Patientenstatus (ambulant), der in den eingeschlossenen Studien untersuchten Patienten, vergleichbar mit dem deutschen Versorgungskontext. Zum anderen wurde sowohl in allen Nalmefen-Studien als auch in allen Naltrexon-Studien die Pharmakotherapie von einer psychosozialen Therapie begleitet, was dem Zulassungsstatus von Nalmefen in Deutschland entspricht.

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen Nalmefen und Naltrexon vor, weshalb eine Konsistenzprüfung entfällt.

Ergebnisse nach 12 Wochen Behandlung

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-69: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – 12 Wochen

Anzahl Studien	Studie	Verum Nalmefen	Placebo	Verum Naltrexon
Nalmefen				
4	12014A	•	•	
	12023A	•	•	
	12013A	•	•	
	CPH-101-0801	•	•	
Naltrexon				
1	Volpicelli 1997 (NTX59)		•	•

Ergebnisse der Einzelstudien

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt Trinkhäufigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, FAS, MMRM) – 12 Wochen

Studie	Baseline n	Baseline Mittelwert HDD/Monat ± SD	Woche 12 n	Woche 12 Mittelwert HDD/Monat ± SD	Adjustierte Änderung in Woche 12 zu Baseline Mittelwert HDD/Monat ± SE	Reduktion Anzahl Differenz HDD/Monat NMF vs. PBO ± SE [95 % KI] p-Wert
12014A						
Nalmefen	171	22,95 ± 5,9	123	12,5 ± 8,8	-8,88 ± 0,94	-2,51 ± 0,99
Placebo	167	23,14 ± 5,4	140	15,4 ± 9,1	-6,37 ± 0,91	[-4,46; -0,57] p = 0,0116
12023A						
Nalmefen	148	22,71 ± 6,0	123	11,4 ± 10,6	-11,93 ± 0,90	-2,66 ± 1,13
Placebo	155	21,63 ± 6,4	128	13,3 ± 10,2	-9,27 ± 0,91	[-4,89; -0,43] p = 0,0193
12013A						
Nalmefen	141	19,14 ± 6,3	116	8,8 ± 8,0	-8,95 ± 0,85	-2,69 ± 1,34
Placebo	42	18,56 ± 6,4	35	12,3 ± 9,4	-6,26 ± 1,29	[-5,34; -0,03] p = 0,0471
CPH-101-0801						
Nalmefen	96	19,80 ± 6,39	77	11,9 ± 8,0	-7,51 ± 0,96	-2,95 ± 1,22
Placebo	70	20,50 ± 5,87	55	16,7 ± 7,1	-4,56 ± 1,08	[-5,36; -0,54] p = 0,0168
Baseline Daten basieren auf FAS, OC						
SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo						
NMF: Nalmefen, PBO: Placebo, n: Anzahl der Patienten						
HDD: <i>Heavy Drinking Days</i>						
FAS: <i>Full Analysis Set</i> , MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i> , OC: <i>Observed Cases</i>						
Quellen: 12014A, 12023A, 12013A – Lundbeck 2012, Lundbeck 2014e; CPH-101-0801 – Lundbeck 2013, Lundbeck 2014e						

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt Trinkhäufigkeit aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT)

Studie	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studienende n	Studienende Mittelwert ± SE	Veränderung Mittelwert ± SE	Gruppenunter- schied (Effektgröße) [95% KI] p-Wert
Volpicelli 1997 (NTX59) – 12 Wochen						
DD%						ANCOVA (Baseline Kovariate)
Naltrexon	48	13,3 ± 8,9***	48	6,20 ± 1,59	na	0,31
Placebo	49	14,8 ± 8,9***	49	10,76 ± 2,32		F(1,94)=2,31
Naltrexondosierung 50 mg/Tag *** bezogen auf die letzten 30 Tage vor Baseline SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten; na: nicht angegeben; ANCOVA: Analysis of Covariance, ITT: Intention-to-treat DD: Trinktage (<i>Drinking Days</i>)						

In den vier relevanten Nalmefen-Studien (12014A, 12023A, 12013A, CPH-101-0801) waren die Baseline Werte für die Trinkhäufigkeit gemessen mittels HDD/Monat zwischen den Behandlungsarmen Nalmefen und Placebo vergleichbar. In allen vier Studien verringerte sich nach 12 Wochen Behandlung die Anzahl der schweren Trinktage sowohl in der Nalmefen-Gruppe als auch in der Placebo-Gruppe, wobei sich die Anzahl der schweren Trinktage unter Nalmefen statistisch signifikant stärker verringerte als unter Placebo.

Für Naltrexon konnte die Studie NTX59 berücksichtigt werden. Die Baseline Werte für die Trinkhäufigkeit gemessen mit DD% zwischen den Behandlungsarmen Naltrexon und Placebo waren in der Naltrexon-Studie vergleichbar. In der Studie nahm die Trinkhäufigkeit in beiden Behandlungsgruppen im Studienverlauf ab. Dabei war die Abnahme der Trinkhäufigkeit unter Naltrexon stärker, als unter Placebo. Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Naltrexon und Placebo in der Verringerung der Trinkhäufigkeit beobachtet.

Ergebnisse der Meta-Analysen

Die Nalmefen-Studien 12014A, 12023A, 12013A und CPH-101-0801 sind aufgrund des ähnlichen Studiendesigns und der ähnlichen Fragestellung vergleichbar. Es liegt keine Heterogenität der Studienergebnisse vor ($p=0,952$; $I^2=0,0\%$). Die Studienergebnisse sind daher für eine metaanalytische Auswertung geeignet.

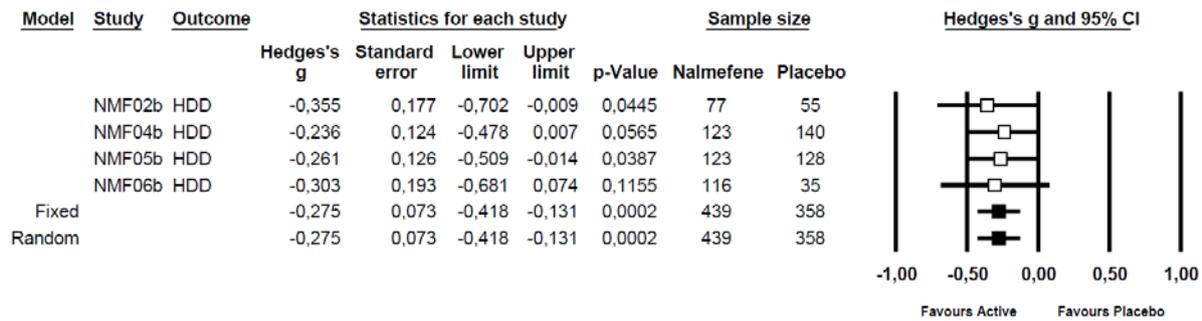


Abbildung 4-28: Meta-Analyse für den Endpunkt Trinkhäufigkeit aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Placebo ($I^2=0,0\%$, $p=0,952$) – 12 Wochen

[NMF02b = CPH-101-0801; NMF04b = 12014A; NMF05b = 12023A; NMF06b = 12013A]

Der Gesamtschätzer (*Random Effect Model*) für den Endpunkt Trinkhäufigkeit zeigt bei homogener Datenlage nach 12 Wochen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Placebo ($p<0,001$).

Für Naltrexon ist nur eine Studie (NTX59) für den Endpunkt Trinkhäufigkeit zum Behandlungszeitraum 12 Wochen relevant. Die Berechnung des Effektschätzers des Vergleichs Naltrexon gegenüber Placebo zeigte keine statistische Signifikanz ($p=0,222$).

Tabelle 4-72: Ergebnis für den Endpunkt Trinkhäufigkeit aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Endpunkt	Verum (n) / PBO (n)	Hedges' g	SE	95% KI	p-Wert
NTX59	DD%	48 / 49	-0,247	0,202	[-0,643; 0,149]	0,2220

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, NTX: Naltrexon, PBO: Placebo, n: Anzahl der Patienten, DD: Trinktage (*Drinking Days*)

Ergebnis des Indirekten Vergleichs

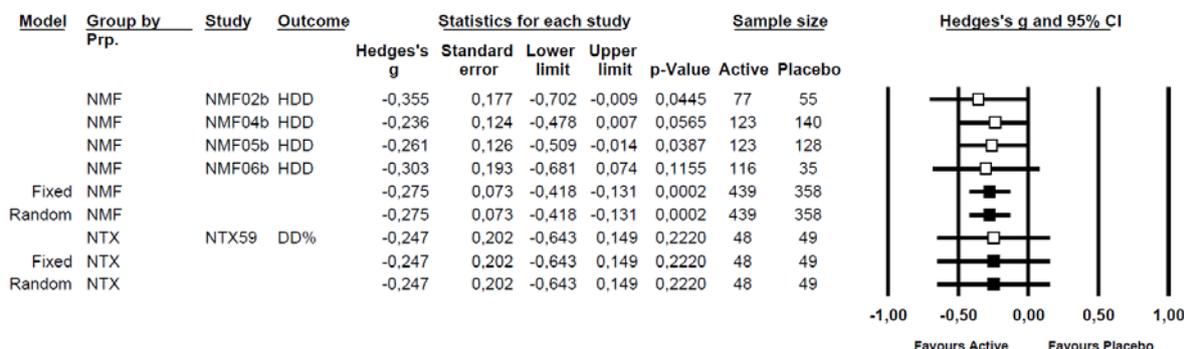


Abbildung 4-29: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Trinkhäufigkeit aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Naltrexon - 12 Wochen
 [NMF02b = CPH-101-0801; NMF04b = 12014A; NMF05b = 12023A; NMF06b = 12013A]

Tabelle 4-73: Ergebnis für den Endpunkt Trinkhäufigkeit aus dem indirekten Vergleich – 12 Wochen

Meta-Analyse	Effektstärke		Heterogenität	Indirekter Vergleich Nalmefen vs Naltrexon	
	Hedges' g ± SE	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Hedges' g [95 % KI]	p-Wert
Nalmefen vs Placebo	-0,275 ±0,073	p<0,001 [-0,418; -0,131]	0,0% p=0,952	-0,028 [-0,449; 0,394]	p=0,898
Naltrexon vs Placebo	-0,247 ±0,202	p=0,222 [-0,643; 0,149]	0,0% p=1,000		

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall

Der Gesamtschätzer der relevanten Studien des Vergleiches Nalmefen gegenüber Placebo ergab eine statistisch signifikante Überlegenheit für Nalmefen (Hedges' g [95%-KI]: -0,275 [-0,418; -0,131]; p<0,001), wohin gegen der Effektschätzer der relevanten Studie NTX59 des Vergleiches von Naltrexon gegenüber Placebo keine statistische Signifikanz erreichte (Hedges' g [95%-KI]: -0,247 [-0,643; 0,149]; p=0,222). Die Ergebnisse der paarweisen Analysen waren jeweils homogen (Nalmefen vs. Placebo I²=0,0%, p=0,952; Naltrexon vs. Placebo I²=0,0%, p=1,000). Der Gesamtschätzer des indirekten Vergleichs Nalmefen versus Naltrexon ergab einen numerischen Vorteil von Nalmefen gegenüber Naltrexon (Hedges' g [95%-KI]: -0,028 [-0,449; 0,394]; p=0,898) für den Endpunkt Trinkhäufigkeit.

Nalmefen zeigt nach 12 Wochen Behandlung eine numerisch stärkere Reduktion der Trinkhäufigkeit als Naltrexon.

Die Studienergebnisse und somit auch die Ergebnisse des indirekten Vergleichs sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Zum einen sind die Patienteneigenschaften (Geschlecht, Alter) und der Patientenstatus (ambulant), der in den eingeschlossenen Studien untersuchten Patienten, vergleichbar mit dem deutschen Versorgungskontext. Zum anderen wurde sowohl in allen Nalmefen-Studien als auch in allen Naltrexon-Studien die Pharmakotherapie von einer psychosozialen Therapie begleitet, was dem Zulassungsstatus von Nalmefen in Deutschland entspricht.

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen Nalmefen und Naltrexon vor, weshalb eine Konsistenzprüfung entfällt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.1.2 Trinkmenge – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-74: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Verum Nalmefen		Placebo		Verum Naltrexon	
		24 Wochen	12 Wochen	24 Wochen	12 Wochen	24 Wochen	12 Wochen
Nalmefen							
4	12014A	•	•	•	•		
	12023A	•	•	•	•		
	12013A	•	•	•	•		
	CPH-101-801	•	•	•	•		
Naltrexon							
4	Balldin 2003 (NTX04)			•		•	
	Heinälä 2001 (NTX17)			•		•	
	Anton 2005 (NTX40)				•		•
	O'Malley 2008 (NTX51)			•		•	

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

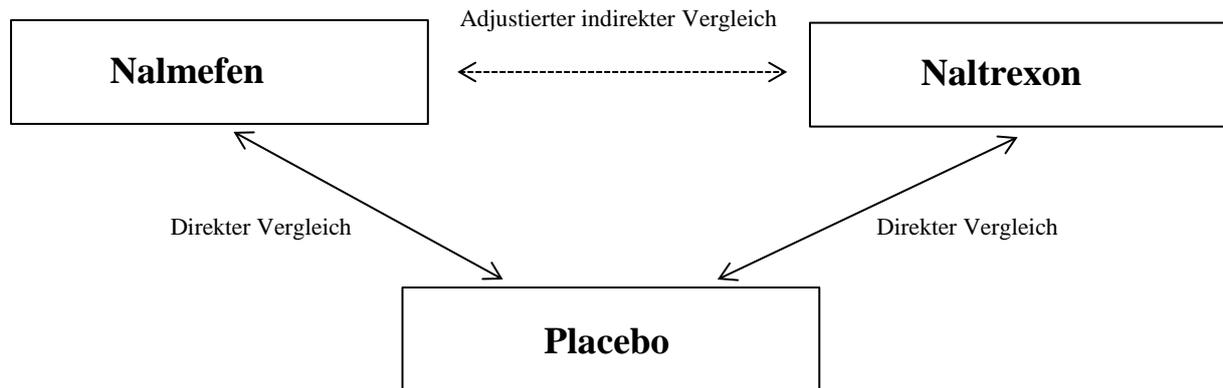


Abbildung 4-30: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Nalmefen und Naltrexon

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-75: Operationalisierung des Endpunkts Trinkmenge

Studie	Operationalisierung
Nalmefen	
12014A	<p>TAC (<i>Total Alcohol Consumption</i>)</p> <p>Gibt die mittlere tägliche konsumierte Alkoholmenge in g/Tag innerhalb eines Monats (28 Tage) an.</p> <p>Zur Ermittlung wurde die Timeline Follow-Back Methode (Sobell et al. 1992) verwendet, die bei jeder Studienvisite erfasst wurde.</p> <p>Die Änderungen von monatlichen TAC im Vergleich zur Baseline 1 wurde mittels dem Model MMRM (<i>Mixed Model Repeated Measures</i>) unter Verwendung von beobachteten Fällen (OC = <i>Observed Cases</i>) analysiert.</p>
12023A	<p>TAC (<i>Total Alcohol Consumption</i>)</p> <p>Gibt die mittlere tägliche konsumierte Alkoholmenge in g/Tag innerhalb eines Monats (28 Tage) an.</p> <p>Zur Ermittlung wurde die Timeline Follow-Back Methode (Sobell et al. 1992) verwendet, die bei jeder Studienvisite erfasst wurde.</p> <p>Die Änderungen von monatlichen TAC im Vergleich zur Baseline 1 wurde mittels dem Model MMRM (<i>Mixed Model Repeated Measures</i>) unter Verwendung von beobachteten Fällen (OC = <i>Observed Cases</i>) analysiert.</p>
12013A	<p>TAC (<i>Total Alcohol Consumption</i>)</p> <p>Gibt die mittlere tägliche konsumierte Alkoholmenge in g/Tag innerhalb eines Monats (28 Tage) an.</p> <p>Zur Ermittlung wurde die Timeline Follow-Back Methode (Sobell et al. 1992) verwendet, die bei jeder Studienvisite erfasst wurde.</p> <p>Die Änderungen von monatlichen TAC ab Baseline wurden mittels MMRM-Model (MMRM = <i>Mixed Model Repeated Measures</i>) unter Verwendung von beobachteten Fällen</p>

Studie	Operationalisierung
	(OC = <i>Observed Cases</i>) analysiert.
CPH-101-801	<p>TAC (<i>Total Alcohol Consumption</i>)</p> <p>Gibt die mittlere tägliche konsumierte Alkoholmenge in g/Tag innerhalb eines Monats (28 Tage) an.</p> <p>Zur Ermittlung wurde die Timeline Follow-Back Methode (Sobell et al. 1992) verwendet, die bei jeder Studienvisite erfasst wurde.</p> <p>Die Änderungen von monatlichen TAC ab Baseline wurden mittels MMRM-Modell (MMRM = <i>Mixed Model Repeated Measures</i>) unter Verwendung von beobachteten Fällen (OC= <i>Observed Cases</i>) analysiert.</p>
Naltrexon	
Ballidin 2003 (NTX04)	<p>ACpDD (<i>Alcohol Consumption Per Drinking Day</i>)</p> <p>ACpDD gibt die mittlere konsumierte Menge reinen Alkohols in g pro Trinktag während der 24-wöchigen Studiendauer an. Ein alkoholisches Getränk entsprach etwa 12g reinem Alkohol.</p> <p>Zur Ermittlung der Trinkmenge wurde bei jeder Studienvisite die Timeline Follow-Back Methode (Sobell et al. 1988) verwendet.</p> <p>Die Analyse erfolgte mittels generalisiertem linearem Modell der repeated-measure ANOVA (6 Zeitpunkte entsprechend dem jeweiligen Behandlungsmonat) mit den Baselinewerten der Variablen als Kovariate.</p>
Heinälä 2001 (NTX17)	<p>TAC (<i>Total Alcohol Consumption</i>)</p> <p>TAC gibt die wöchentlich konsumierte Menge reinen Alkohols in g/Woche an.</p> <p>Die Trinkmenge wurde mittels Trinktagebüchern unter Angabe der Anzahl der Standardsdrinks bei jeder Studienvisite erfasst. Ein alkoholisches Standardgetränk entsprach 12g reinem Alkohol.</p> <p>Die Analyse erfolgte mittels t-Test.</p>
Anton 2005 (NTX40)	<p>DpDD (<i>Drinks Per Drinking Days</i>)</p> <p>DpDD gibt die mittlere Anzahl alkoholischer Getränke an Trinktagen innerhalb des Studienzeitraums von 12 Wochen an.</p> <p>Die Trinkmenge wurde mittels Form-90 (Mattson et al. 1996), einer modifizierten Timeline Follow-Back Methode erfasst.</p> <p>Die Auswertung erfolgte mit Kovarianzanalysen (ANCOVA) mit Baseline-Variablen als Kovariaten.</p>
O'Malley 2008 (NTX51)	<p>DpDD (<i>Drinks Per Drinking Days</i>)</p> <p>DpDD gibt die mittlere Anzahl alkoholischer Getränke an Trinktagen innerhalb des Studienzeitraums von 12 Wochen an.</p> <p>Zur Ermittlung der Trinkmenge wurde bei jeder Studienvisite die Timeline Follow-Back Methode (Sobell et al. 1992) verwendet.</p> <p>Die Analyse erfolgte mittels Verallgemeinertem linearem gemischtem Modell (GLMM) mit den Gruppen als festen Effekten und Wochen als wiederholte Messungen.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Trinkmenge in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nalmefen						
12014A	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig
12023A	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig
12013A	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig
CPH-101-801	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig
Naltrexon						
Balldin 2003 (NTX04)	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig
Heinälä 2001 (NTX17)	niedrig	Ja	unklar	ja	ja	niedrig
Anton 2005 (NTX40)	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig
O'Malley 2008 (NTX51)	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

12014A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Trinkmenge“ der Studie 12014A wird als „niedrig“ bewertet.

12023A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Trinkmenge“ der Studie 12023A wird als „niedrig“ bewertet.

12013A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Trinkmenge“ der Studie 12013A wird als „niedrig“ bewertet.

CPH-101-0801

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Trinkmenge“ der Studie CPH-101-0801 wird als „niedrig“ bewertet.

Ballidin 2003 (NTX04)

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Alle Studienbeteiligten (Studienteilnehmer, wie auch das Studienpersonal) waren bezüglich der Pharmakotherapie verblindet. Bei der Datenanalyse dieses Endpunkts wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Es zeigen sich keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Trinkmenge“ der Studie NTX04 wird als „niedrig“ bewertet.

Heinälä 2001 (NTX17)

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Alle Studienbeteiligten (Studienteilnehmer, wie auch das Studienpersonal) waren hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet. Die Bewertung der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips für diesen Endpunkt ist unklar, da der Quelle nicht zweifelsfrei zu entnehmen ist, auf Basis welcher Patientengruppe die Analyse des Endpunkts durchgeführt wurde. Die Wahrscheinlichkeit einer relevanten Verzerrung des Ergebnisses dieses Endpunkts wird als gering bewertet. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für eine ergebnisabhängige Berichterstattung für diesen Endpunkt. Es zeigen sich keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Trinkmenge“ der Studie NTX17 wird als „niedrig“ bewertet.

Anton 2005 (NTX40)

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Studienbeteiligten waren hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet. Bei der Analyse der Daten wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Es zeigen sich keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Trinkmenge“ der Studie NTX40 wird als „niedrig“ eingestuft.

O'Malley 2008 (NTX51)

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Studienpersonal) waren bezüglich der

Zuordnung zur Pharmakotherapie verblindet. Die Datenanalyse wurde nach dem ITT-Prinzip durchgeführt. Die Berichterstattung erfolgte für diesen Endpunkt ergebnisunabhängig. Es zeigen sich keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Trinkmenge“ der Studie NTX51 wird insgesamt mit „niedrig“ eingestuft.

Ergebnisse nach 24 Wochen Behandlung bzw. Studienende

Tabelle 4-77: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – 24 Wochen

Anzahl Studien	Studie	Verum Nalmefen	Placebo	Verum Naltrexon
Nalmefen				
4	12014A	•	•	
	12023A	•	•	
	12013A	•	•	
	CPH-101-801	•	•	
Naltrexon				
3	Ballidin 2003 (NTX04)		•	•
	Heinälä 2001 (NTX17)		•	•
	O'Malley 2008 (NTX51)		•	•

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Trinkmenge für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Ergebnisse der Einzelstudien

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt Trinkmenge aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, FAS, MMRM) – 24 Wochen

Studie	Baseline n	Baseline Mittelwert TAC in g Alkohol/Tag ± SD	Woche 24 n	Woche 24 Mittelwert TAC in g Alkohol/Tag ± SD	Adjustierte Änderung in Woche 24 zu Baseline Mittelwert TAC in g Alkohol/Tag ± SE	Reduktion TAC in g Alkohol/Tag Differenz NMF vs. PBO ± SE [95 % KI] p-Wert
12014A						
Nalmefen	171	102,18 ± 42,9	85	39,6 ± 30,0	-58,28 ± 4,12	-18,32 ± 4,36
Placebo	167	98,71 ± 40,5	114	57,0 ± 41,4	-39,96 ± 3,89	[-26,91; -9,73] p < 0,0001
12023A						
Nalmefen	148	113,03 ± 48,0	103	44,0 ± 40,8	-70,45 ± 3,98	-10,31 ± 5,00
Placebo	155	108,00 ± 47,4	111	51,6 ± 42,8	-60,14 ± 4,01	[-20,16; -0,46] p = 0,0404
12013A						
Nalmefen	141	100,35 ± 45,0	102	36,6 ± 36,7	-56,69 ± 4,27	-15,29 ± 6,99
Placebo	42	100,64 ± 46,9	32	54,8 ± 54,1	-41,40 ± 6,60	[-29,12; -1,46] p = 0,0306
CPH-101-0801*						
Nalmefen	96	99,56 ± 41,06	62	53,7 ± 37,8	-49,27 ± 4,98	-18,57 ± 6,48
Placebo	70	99,74 ± 36,13	44	77,5 ± 45,0	-30,70 ± 5,60	[-31,38; -5,77] p = 0,0048
Baseline Daten basieren auf FAS, OC						
SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo						
NMF: Nalmefen, PBO: Placebo, n: Anzahl der Patienten						
TAC: Total Alcohol Consumption, g: Gramm,						
FAS: Full Analysis Set, MMRM: Mixed Model Repeated Measures, OC: Observed Cases						
*Datenerhebung zu Therapieende in Woche 28						
Quellen: 12014A, 12023A, 12013A – Lundbeck 2012, Lundbeck 2014e; CPH-101-0801 – Lundbeck 2013, Lundbeck 2014e						

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt Trinkmenge aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT)

Studie	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studienende n	Studienende Mittelwert ± SD	Veränderung Mittelwert ± SD	Gruppenunter- schied (Effektgröße) [95% KI] p-Wert
Balldin 2003 (NTX04) – 24 Wochen						
ACpDD (g)						
Naltrexon	31	159 ± 75*	31	109 ± 62	na	na
Placebo	32	155 ± 67*	32	92 ± 71		
Heinälä 2001 (NTX17) – 32 Wochen						
TAC (g/Woche)						
Naltrexon	29	na	29	357 ± 81	na	na
Placebo	25	na	25	326 ± 80		
O'Malley 2008 (NTX51) – 16 Wochen						
DpDD						Cohen's d
Naltrexon [#]	34	16,5 ± 8,44**	34	3,6 ± 0,85	na	0,08
Placebo	34	17,6 ± 12,7**	34	3,9 ± 0,82		[-0,40; 0,56] p=0,728
Naltrexondosierung 50 mg/Tag						
* bezogen auf die letzten 60 Tage vor Baseline						
** bezogen auf die letzten 120 Tage vor Baseline						
[#] Naltrexon in der ersten Woche auftitriert: Tag 1:12,5 mg; Tag 2-3: 25 mg/Tag; danach 50 mg/Tag						
SD: Standardabweichung, KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten; na: nicht angegeben, ITT: Intention-to-treat						
ACpDD: Aufgenommene Alkoholmenge an Trinktagen (<i>Alcohol Consumption Per Drinking Days</i>)						
TAC: Gesamtalkoholkonsum (<i>Total Alcohol Consumption</i>)						
DpDD: Anzahl konsumierter alkoholischer Getränke an Trinktagen (<i>Drinks Per Drinking Day</i>)						

In den Nalmefen-Studien waren die Baseline Werte der Trinkmenge gemessen mittels TAC/Tag zwischen den Behandlungsarmen Nalmefen und Placebo in allen vier Studien vergleichbar. In allen vier Studien verringerte sich nach 24 Wochen bzw. 28 Wochen (CPH-101-0801) Behandlung die Menge des Gesamtalkoholkonsums pro Tag sowohl in der Nalmefen-Gruppe als auch in der Placebo-Gruppe. Dabei verringerte sich die Menge des insgesamt konsumierten Alkohols pro Tag unter Nalmefen statistisch signifikant stärker als unter Placebo.

Für Naltrexon konnten die Studien NTX04, NTX17 und NTX51 berücksichtigt werden. In der Studie NTX04 wurde der Endpunkt ACpDD erhoben. In der Studie NTX17 wurde der Endpunkt TAC erhoben und in der Studie NTX51 wurde der Endpunkt DpDD erhoben. Die Baseline Werte der Trinkmenge zwischen den Behandlungsarmen Naltrexon und Placebo

waren in den beiden Naltrexon-Studien NTX04 und NTX51 vergleichbar. In den Studien NTX04 und NTX51 nahm die Trinkmenge in beiden Behandlungsgruppen im Studienverlauf ab. In den Studien NTX04 und NTX51 war die Abnahme der Trinkmenge unter Placebo größer als unter Naltrexon. In der Studie NTX17 sind nur die Trinkmengen zu Studienende angegeben. In keiner der Naltrexon-Studien wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Naltrexon und Placebo in der Verringerung der Trinkmenge zu Studienende beobachtet.

Zu der Studie NTX17 liegen bezüglich TAC keine Baseline Werte sondern nur Daten zum Studienende vor. Deshalb wurden diese Daten nicht in die primäre indirekte Vergleichsanalyse der Trinkmenge eingeschlossen. Da die Studie NTX17 aber die einzige Naltrexon-Studie ist, in welcher der Endpunkt TAC ausgewertet wurde, werden die Daten hier dargestellt und wurde anhand dieser TAC Daten eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, um die Reliabilität des indirekten Vergleichs zu untersuchen.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnisse der Meta-Analysen

Die Nalmefen-Studien 12014A, 12023A, 12013A und CPH-101-0801 sind aufgrund des ähnlichen Studiendesigns und der ähnlichen Fragestellung vergleichbar. Es liegt keine Heterogenität der Studienergebnisse vor ($p=0,694$; $I^2=0,0\%$). Die Studienergebnisse sind daher für metaanalytische Auswertung geeignet.

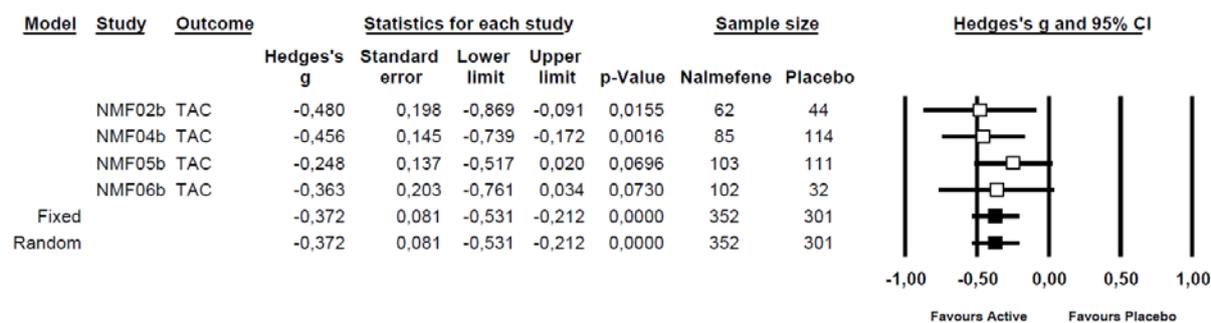


Abbildung 4-31: Meta-Analyse für den Endpunkt Trinkmenge aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Placebo ($I^2=0,0\%$, $p=0,694$) – 24 Wochen
 [NMF02b = CPH-101-0801; NMF04b = 12014A; NMF05b = 12023A; NMF06b = 12013A]

Der Gesamtschätzer (*Random Effect Model*) für den Endpunkt Trinkmenge zeigt bei homogener Datenlage nach 24 Wochen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Placebo ($p<0,001$).

Die Naltrexon-Studien NTX04 und NTX51 sind aufgrund des ähnlichen Studiendesigns (bezüglich Patientenpopulation, Intervention, Kontrollgruppe, Studientyp) miteinander vergleichbar. Eine Heterogenität der Studienergebnisse liegt nicht vor ($I^2=0,0\%$, $p=0,752$). Die Studienergebnisse sind daher für eine metaanalytische Auswertung geeignet.

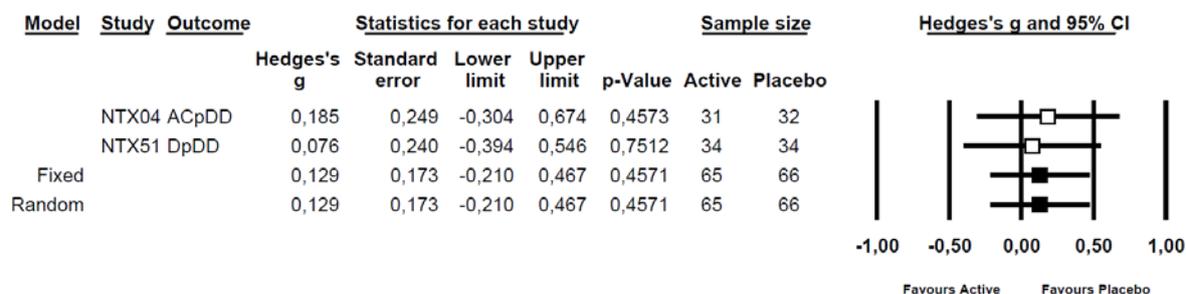


Abbildung 4-32: Meta-Analyse für den Endpunkt Trinkmenge aus den eingeschlossenen RCT von Naltrexon versus Placebo ($I^2=0,0\%$, $p=0,752$)

Der Gesamtschätzer (*Random Effect Model*) für den Endpunkt Trinkmenge zeigte bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Naltrexon und Placebo ($p=0,457$).

Ergebnis des Indirekten Vergleichs

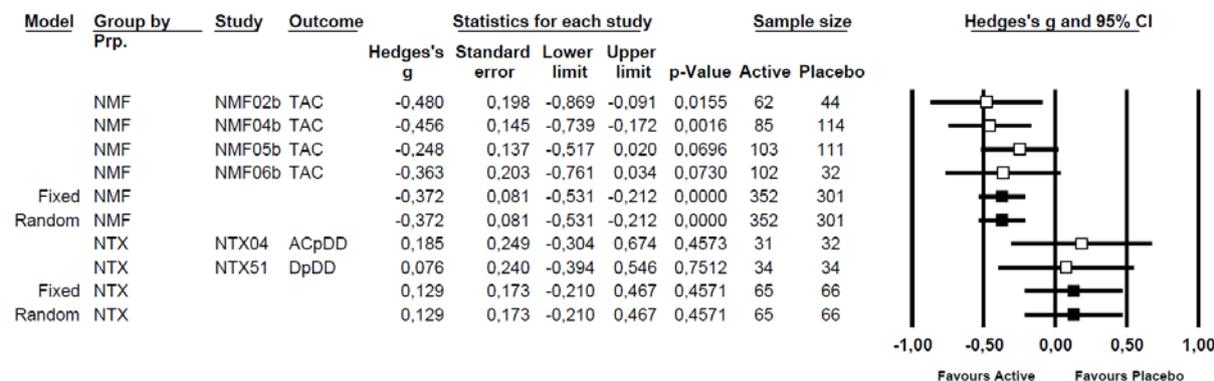


Abbildung 4-33: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Trinkmenge aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Naltrexon - 24 Wochen [NMF02b = CPH-101-0801; NMF04b = 12014A; NMF05b = 12023A; NMF06b = 12013A]

Tabelle 4-80: Ergebnis für den Endpunkt Trinkmenge aus dem indirekten Vergleich – 24 Wochen

Meta-Analyse	Effektstärke		Heterogenität	Indirekter Vergleich Nalmefen vs Naltrexon	
	Hedges' g ± SE	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Hedges' g [95 % KI]	p-Wert
Nalmefen vs Placebo	-0,372 ±0,081	p<0,001 [-0,531; -0,212]	0,0% p=0,694	-0,500 [-0,875;-0,126]	p=0,009
Naltrexon vs Placebo	0,129 ±0,173	p=0,457 [-0,210; 0,467]	0,0% p=0,752		

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall

Der Gesamtschätzer der relevanten Studien des Vergleiches Nalmefen gegenüber Placebo ergab eine statistisch signifikante Überlegenheit für Nalmefen (Hedges' g [95%-KI]: -0,372 [-0,531; -0,212]; p<0,001), wohin gegen der Gesamtschätzer der relevanten Studien des Vergleiches Naltrexon gegenüber Placebo keine statistische Signifikanz erreichte (Hedges' g [95%-KI]: 0,129 [-0,210; 0,467]; p=0,457). Die Ergebnisse der paarweisen Analysen waren jeweils homogen (Nalmefen vs. Placebo I²=0,0%; p=0,694; Naltrexon vs. Placebo I²=0,0%; p=0,752). Der Vergleich der Gesamtschätzer Nalmefen versus Naltrexon ergab eine statistisch

signifikante Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Naltrexon (Hedges' g [95%-KI]: -0,500[-0,875; -0,126]; p=0,009) für den Endpunkt Trinkmenge.

Nalmefen zeigt nach 24 Wochen Behandlung eine statistisch signifikant stärkere Reduktion der Trinkmenge als Naltrexon.

Die Studienergebnisse und somit auch die Ergebnisse des indirekten Vergleichs sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Zum einen sind die Patienteneigenschaften (Geschlecht, Alter) und der Patientenstatus (ambulant), der in den eingeschlossenen Studien untersuchten Patienten, vergleichbar mit dem deutschen Versorgungskontext. Zum anderen wurde sowohl in allen Nalmefen-Studien als auch in allen Naltrexon-Studien die Pharmakotherapie von einer psychosozialen Therapie begleitet, was dem Zulassungsstatus von Nalmefen in Deutschland entspricht.

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen Nalmefen und Naltrexon vor, weshalb eine Konsistenzprüfung entfällt.

Sensitivitätsanalyse

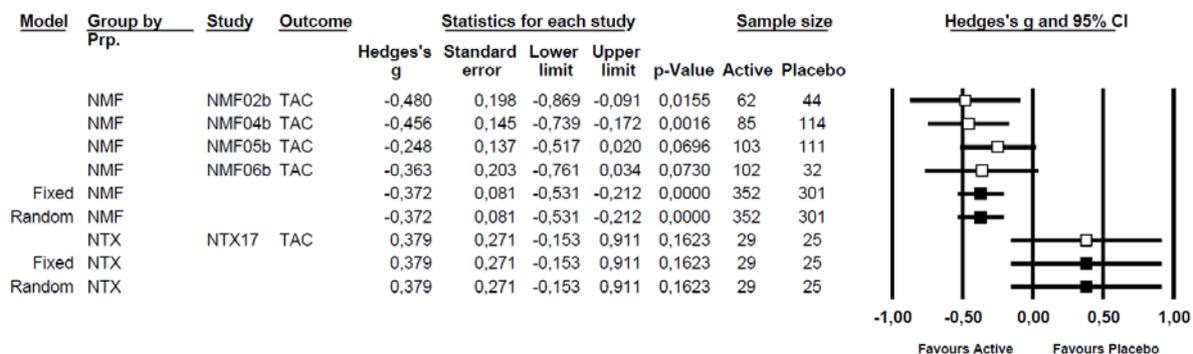


Abbildung 4-34: Sensitivitätsanalyse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt Trinkmenge (bestimmt durch TAC) aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Naltrexon - 24 Wochen [NMF02b = CPH-101-0801; NMF04b = 12014A; NMF05b = 12023A; NMF06b = 12013A]

Tabelle 4-81: Ergebnis der Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Trinkmenge bestimmt durch TAC aus dem indirekten Vergleich – 24 Wochen

Meta-Analyse	Effektstärke		Heterogenität	Indirekter Vergleich Nalmefen vs Naltrexon	
	Hedges' g ± SE	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Hedges' g [95 % KI]	p-Wert
Nalmefen vs Placebo	-0,372 ±0,081	p<0,001 [-0,531; -0,212]	0,0% p=0,694	-0,751 [-1,306;-0,196]	p=0,008
Naltrexon vs Placebo	0,379 ±0,271	p=0,162 [-0,153; 0,911]	0,0% p=1,000		

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall

Hinsichtlich *Trinkmenge* lag nur eine Studie mit Naltrexon vor, in der der Endpunkt *TAC* erhoben wurde (NTX17). In der Publikation wurden nur die Werte zu Studienende beschrieben. In den indirekten Vergleich flossen allerdings nur Ergebnisse aus Studien ein, die die Veränderung von Baseline bis Studienende zeigten. Aus diesem Grund wurde die Studie NTX17 nicht in den indirekten Vergleich eingeschlossen. Um aber eine Sensitivitätsanalyse darstellen zu können, wurden die Ergebnisse aus der Studie NTX17 hierfür verwendet.

Der Gesamtschätzer der relevanten Studien des Vergleiches Nalmefen gegenüber Placebo ergab eine statistisch signifikante Überlegenheit für Nalmefen (Hedges' g [95%-KI]: -0,372 [-0,531; -0,212]; p<0,001), wohin gegen der Effektschätzer der für die Sensitivitätsanalyse relevanten Studie NTX17 des Vergleiches Naltrexon gegenüber Placebo keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigte (Hedges' g [95%-KI]: 0,379 [-0,153; 0,911]; p=0,162). Die Ergebnisse der paarweisen Analysen waren jeweils homogen (Nalmefen vs. Placebo I²=0,0%; p=0,694; Naltrexon vs. Placebo I²=0,0%; p=1,000). Der Vergleich der Gesamtschätzer Nalmefen versus Naltrexon ergab eine statistisch signifikante Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Naltrexon (Hedges' g [95%-KI]: -0,751 [-1,306;-0,196]; p=0,008) für den Endpunkt *Trinkmenge* gemessen mittels TAC/Tag.

Die Auflösung des Clusterendpunktes *Trinkmenge* und die isolierte Analyse des Endpunktes *TAC* bestätigt die statistisch signifikant stärkere Reduktion der *Trinkmenge* durch Nalmefen im Vergleich zu Naltrexon nach 24 Wochen Behandlung.

Ergebnisse nach 12 Wochen Behandlung

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-82: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – 12 Wochen

Anzahl Studien	Studie	Verum Nalmefen	Placebo	Verum Naltrexon
Nalmefen				
4	12014A	●	●	
	12023A	●	●	
	12013A	●	●	
	CPH-101-0801	●	●	
Naltrexon				
1	Anton 2005 (NTX40)		●	●

Ergebnisse der Einzelstudien

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt Trinkmenge aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, FAS, MMRM) – 12 Wochen

Studie	Baseline n	Baseline Mittelwert TAC in g Alkohol/Tag ± SD	Woche 12 n	Woche 12 Mittelwert TAC in g Alkohol/Tag ± SD	Adjustierte Änderung in Woche 12 zu Baseline Mittelwert TAC in g Alkohol/Tag ± SE	Reduktion TAC in g Alkohol/Tag Differenz NMF vs. PBO ± SE [95 % KI] p-Wert
12014A Nalmefen Placebo	171 167	102,18 ± 42,9 98,71 ± 40,5	123 140	50,6 ± 33,6 62,2 ± 38,5	-48,63 ± 3,89 -33,41 ± 3,78	-15,22 ± 4,05 [-23,18; -7,25] p = 0,0002
12023A Nalmefen Placebo	148 155	113,03 ± 48,0 108,00 ± 47,4	123 128	49,0 ± 44,2 60,5 ± 46,8	-67,29 ± 3,72 -53,73 ± 3,79	-13,56 ± 4,61 [-22,63; -4,49] p = 0,0035
12013A Nalmefen Placebo	141 42	100,35 ± 45,0 100,64 ± 46,9	116 35	41,2 ± 34,6 61,7 ± 51,6	-52,54 ± 3,90 -33,87 ± 5,82	-18,68 ± 5,98 [-30,50; -6,85] p = 0,0022
CPH-101-0801 Nalmefen Placebo	96 70	99,56 ± 41,06 99,74 ± 36,13	77 55	54,3 ± 35,3 78,3 ± 36,7	-46,10 ± 4,58 -28,29 ± 5,19	-17,82 ± 5,83 [-29,34; -6,30] p = 0,0027
<p>Baseline Daten basieren auf FAS, OC SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo NMF: Nalmefen, PBO: Placebo, n: Anzahl der Patienten TAC: <i>Total Alcohol Consumption</i>, g: Gramm, FAS: <i>Full Analysis Set</i>, MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i>, OC: <i>Observed Cases</i> Quellen: 12014A, 12023A, 12013A – Lundbeck 2012, Lundbeck 2014e; CPH-101-0801 – Lundbeck 2013, Lundbeck 2014e</p>						

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt Trinkmenge aus RCT für indirekte Vergleiche- 12 Wochen (ITT)

Studie	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studienende n	Studienende Mittelwert ± SD	Veränderung Mittelwert ± SD	Gruppenunter- schied (Effektgröße) [95% KI] p-Wert
Anton 2005 (NTX40) – 12 Wochen						
DpDD						ANCOVA (Baseline Kovariate)
Naltrexon	41	13,0 ± 7,0**	41	3,9 ± 4,8	na	nicht signifikant
Placebo	39	11,9 ± 6,5**	39	4,4 ± 4,5		
Naltrexondosierung 50 mg/Tag						
** bezogen auf die letzten 12 Wochen vor Baseline						
SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten; na: nicht angegeben; ANCOVA: Analysis of Covariance, ITT: Intention-to-treat						
DpDD: Anzahl konsumierter alkoholischer Getränke an Trinktagen (<i>Drinks Per Drinking Day</i>)						

In den vier Nalmefen-Studien waren die Baseline Werte der Trinkmenge gemessen mittels TAC/Tag zwischen den Behandlungsarmen Nalmefen und Placebo vergleichbar. In allen vier Studien verringerte sich nach 12 Wochen Behandlung die Menge des Gesamtalkoholkonsums pro Tag sowohl in der Nalmefen-Gruppe als auch in der Placebo-Gruppe. Dabei verringerte sich die Menge des insgesamt konsumierten Alkohols pro Tag unter Nalmefen statistisch signifikant stärker als unter Placebo.

Für Naltrexon konnte für diesen indirekten Vergleich die Studie NTX40 berücksichtigt werden. Die Baseline Werte der Trinkmenge gemessen mit DpDD zwischen den Behandlungsarmen Naltrexon und Placebo waren in der Naltrexon-Studie vergleichbar. In beiden Behandlungsgruppen nahm die Trinkmenge im Studienverlauf ab. In der Studie NTX40 war die Abnahme der Trinkmenge unter Naltrexon größer als unter Placebo. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde nicht gezeigt.

Ergebnisse der Meta-Analysen

Die Studien 12014A, 12023A, 12013A und CPH-101-0801 sind aufgrund des ähnlichen Studiendesigns und der ähnlichen Fragestellung vergleichbar. Es liegt keine Heterogenität der Studienergebnisse vor ($p=0,897$; $I^2=0,0\%$). Die Studienergebnisse sind daher für metaanalytische Auswertung geeignet.

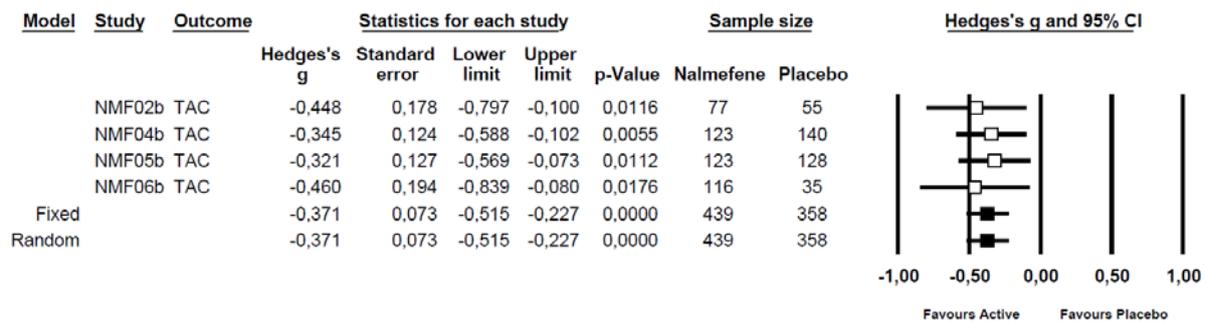


Abbildung 4-35: Meta-Analyse für den Endpunkt Trinkmenge aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Placebo ($I^2=0,0\%$, $p=0,897$) – 12 Wochen
 [NMF02b = CPH-101-0801; NMF04b = 12014A; NMF05b = 12023A; NMF06b = 12013A]

Der Gesamtschätzer (*Random Effect Model*) für den Endpunkt Trinkmenge zeigt bei homogener Datenlage nach 12 Wochen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Placebo ($p<0,001$).

Für Naltrexon ist für den Endpunkt Trinkmenge zum Behandlungszeitpunkt 12 Wochen nur die Studie NTX40 relevant. Die Berechnung des Effektschätzers des Vergleichs Naltrexon gegenüber Placebo zeigte keine statistische Signifikanz ($p=0,2348$).

Tabelle 4-85: Ergebnis für den Endpunkt Trinkmenge aus RCT für indirekten Vergleich

Studie	Endpunkt	Verum (n) / PBO (n)	Hedges' g	SE	95% KI	p-Wert
NTX40	DpDD	41 / 39	-0,264	0,223	[-0,700; 0,172]	0,2348

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, NTX: Naltrexon, PBO: Placebo, n: Anzahl der Patienten, DpDD: Anzahl konsumierter alkoholischer Getränke an Trinktagen (*Drinks Per Drinking Day*)

Ergebnis des Indirekten Vergleichs

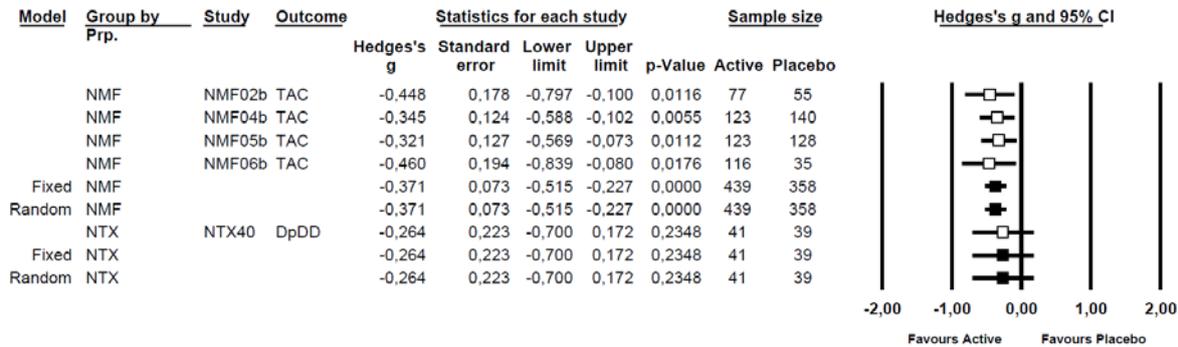


Abbildung 4-36: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Trinkmenge aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Naltrexon - 12 Wochen [NMF02b = CPH-101-0801; NMF04b = 12014A; NMF05b = 12023A; NMF06b = 12013A]

Tabelle 4-86: Ergebnis für den Endpunkt Trinkmenge aus dem indirekten Vergleich – 12 Wochen

Meta-Analyse	Effektstärke		Heterogenität	Indirekter Vergleich Nalmefen vs Naltrexon	
	Hedges' g ± SE	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Hedges' g [95 % KI]	p-Wert
Nalmefen vs Placebo	-0,371 ±0,073	p<0,001 [-0,515; -0,227]	0,0% p=0,897	-0,107 [-0,566; 0,352]	p=0,649
Naltrexon vs Placebo	-0,264 ±0,223	p=0,235 [-0,700; 0,172]	0,0% p=1,000		

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall

Der Gesamtschätzer der relevanten Studien des Vergleiches Nalmefen gegenüber Placebo ergab eine statistisch signifikante Überlegenheit für Nalmefen (Hedges' g [95%-KI]: -0,371 [-0,515; -0,227]; p<0,001), wohin gegen der Effektschätzer der relevanten Studie NTX40 des Vergleiches Naltrexon gegenüber Placebo keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigte (Hedges' g [95%-KI]: -0,264 [-0,700; 0,172]; p=0,235). Die Ergebnisse der paarweisen Analysen waren jeweils homogen (Nalmefen vs. Placebo I²=0,0%, p=0,897; Naltrexon vs. Placebo I²=0,0%; p=1,000). Der Vergleich der Gesamtschätzer Nalmefen versus Naltrexon ergab einen numerischen Vorteil von Nalmefen gegenüber Naltrexon (Hedges' g [95%-KI]: -0,107 [-0,566; 0,352]; p=0,649) für den Endpunkt Trinkmenge.

Nalmefen zeigt nach 12 Wochen Behandlung eine numerisch stärkere Reduktion der Trinkmenge als Naltrexon.

Die Studienergebnisse und somit auch die Ergebnisse des indirekten Vergleichs sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Zum einen sind die Patienteneigenschaften (Geschlecht, Alter) und der Patientenstatus (ambulant), der in den eingeschlossenen Studien untersuchten Patienten, vergleichbar mit dem deutschen Versorgungskontext. Zum anderen wurde sowohl in allen Nalmefen-Studien als auch in allen Naltrexon-Studien die Pharmakotherapie von einer psychosozialen Therapie begleitet, was dem Zulassungsstatus von Nalmefen in Deutschland entspricht.

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen Nalmefen und Naltrexon vor, weshalb eine Konsistenzprüfung entfällt.

4.3.2.1.3.1.3 Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) – indirekter Vergleich aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-87: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Verum Nalmefen		Placebo		Verum Naltrexon	
		24 Wochen	12 Wochen	24 Wochen	12 Wochen	24 Wochen	12 Wochen
Nalmefen							
4	12014A	•	•	•	•		
	12023A	•	•	•	•		
	12013A	•	•	•	•		
	CPH-101-801	•	•	•	•		

Naltrexon					
4	Balldin 2003 (NTX04) <table style="margin-left: 200px;"> <tr> <td>•</td> <td></td> <td>•</td> <td></td> </tr> </table>	•		•	
•		•			
	Anton 2005 (NTX40) <table style="margin-left: 200px;"> <tr> <td></td> <td>•</td> <td></td> <td>•</td> </tr> </table>		•		•
	•		•		
	O'Malley 2008 (NTX51) <table style="margin-left: 200px;"> <tr> <td>•</td> <td></td> <td>•</td> <td></td> </tr> </table>	•		•	
•		•			
	Volpicelli 1997 (NTX59) <table style="margin-left: 200px;"> <tr> <td></td> <td>•</td> <td></td> <td>•</td> </tr> </table>		•		•
	•		•		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

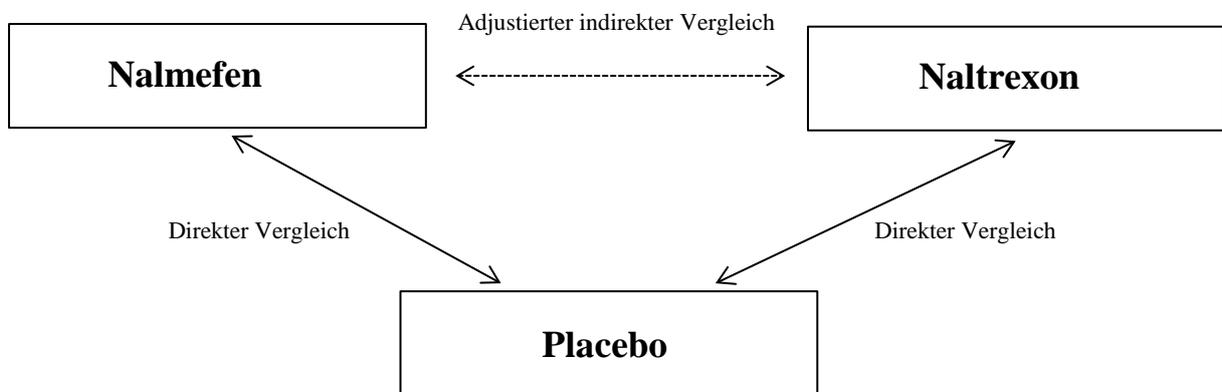


Abbildung 4-37: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Nalmefen und Naltrexon

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-88: Operationalisierung des Endpunkts Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge)

Studie	Operationalisierung
Nalmefen	
12014A	<p>1. HDD (<i>Heavy Drinking Day</i>)</p> <p>HDDs werden anhand der konsumierten Alkoholmenge pro Tag festgelegt. Als HDDs wurden die Tage definiert, an denen die tägliche konsumierte Alkoholmenge für Männer bei 60 g oder mehr und für Frauen bei 40 g oder mehr liegt.</p> <p>Zur Ermittlung wurde die Timeline Follow-Back Methode (Sobell et al. 1992) verwendet, die bei jeder Studienvisite erfasst wurde.</p> <p>Die Änderungen der monatlichen Anzahl von HDDs im Vergleich zur Baseline 1 wurde mittels dem Model MMRM (<i>Mixed Model Repeated Measures</i>) unter Verwendung von beobachteten Fällen (OC = <i>Observed Cases</i>) analysiert.</p> <p>2. TAC (<i>Total Alcohol Consumption</i>)</p> <p>Gibt die mittlere tägliche konsumierte Alkoholmenge in g/Tag innerhalb eines Monats (28 Tage) an.</p> <p>Zur Ermittlung wurde die Timeline Follow-Back Methode (Sobell et al. 1992) verwendet, die bei jeder Studienvisite erfasst wurde.</p> <p>Die Änderungen von TAC im Vergleich zur Baseline 1 wurde mittels dem Model MMRM (<i>Mixed Model Repeated Measures</i>) unter Verwendung von beobachteten Fällen (OC = <i>Observed Cases</i>) analysiert.</p>
12023A	<p>1. HDD (<i>Heavy Drinking Day</i>)</p> <p>HDDs werden anhand der konsumierten Alkoholmenge pro Tag festgelegt. Als HDDs wurden die Tage definiert, an denen die tägliche konsumierte Alkoholmenge für Männer bei 60 g oder mehr und für Frauen bei 40 g oder mehr liegt.</p> <p>Zur Ermittlung wurde die Timeline Follow-Back Methode (Sobell et al. 1992) verwendet, die bei jeder Studienvisite erfasst wurde.</p> <p>Die Änderungen der monatlichen Anzahl von HDDs im Vergleich zur Baseline 1 wurde mittels dem Model MMRM (<i>Mixed Model Repeated Measures</i>) unter Verwendung von beobachteten Fällen (OC=<i>Observed Cases</i>) analysiert.</p> <p>2. TAC (<i>Total Alcohol Consumption</i>)</p> <p>Gibt die mittlere tägliche konsumierte Alkoholmenge in g/Tag innerhalb eines Monats (28 Tage) an.</p> <p>Zur Ermittlung wurde die Timeline Follow-Back Methode (Sobell et al. 1992) verwendet, die bei jeder Studienvisite erfasst wurde.</p> <p>Die Änderungen von TAC im Vergleich zur Baseline 1 wurde mittels dem Model MMRM unter Verwendung von beobachteten Fällen (OC = <i>Observed Cases</i>) analysiert.</p>

12013A	<p>1. HDD (<i>Heavy Drinking Day</i>)</p> <p>HDDs werden anhand der konsumierten Alkoholmenge pro Tag festgelegt. Als HDDs wurden die Tage definiert, an denen die tägliche konsumierte Alkoholmenge für Männer bei 60 g oder mehr und für Frauen bei 40 g oder mehr liegt.</p> <p>Zur Ermittlung wurde die Timeline Follow-Back Methode (Sobell et al. 1992) verwendet, die bei jeder Studienvisite erfasst wurde.</p> <p>Die Änderungen der monatlichen Anzahl der HDDs ab Baseline wurden mittels MMRM-Model unter Verwendung von beobachteten Fällen (OC) analysiert.</p> <p>2. TAC (<i>Total Alcohol Consumption</i>)</p> <p>Gibt die mittlere tägliche konsumierte Alkoholmenge in g/Tag innerhalb eines Monats (28 Tage) an.</p> <p>Zur Ermittlung wurde die Timeline Follow-Back Methode (Sobell et al. 1992) verwendet, die bei jeder Studienvisite erfasst wurde.</p> <p>Die Änderungen von TAC ab Baseline wurden mittels MMRM-Model (MMRM = <i>Mixed Model Repeated Measures</i>) unter Verwendung von beobachteten Fällen (OC= <i>Observed Cases</i>) analysiert.</p>
CPH-101-801	<p>1. HDD (<i>Heavy Drinking Day</i>)</p> <p>HDDs werden anhand der konsumierten Alkoholmenge pro Tag festgelegt. Als HDDs wurden die Tage definiert, an denen die tägliche konsumierte Alkoholmenge für Männer bei 5 oder mehr Standardgetränken und für Frauen bei 4 oder mehr Standardgetränken liegt. Es wurde geschätzt, dass ein Standardgetränk 12 g Ethanol enthält, obwohl die Art und die Marke der alkoholischen Getränke zu einem Range von 10-14 g Ethanol pro Standardgetränk führte.</p> <p>Zur Ermittlung wurde die Timeline Follow-Back Methode (Sobell et al. 1992) verwendet, die bei jeder Studienvisite erfasst wurde.</p> <p>Zur Ermittlung der monatlichen Anzahl der HDDs wurde ein linear gemischtes Model verwendet. Das Model wurde mittels wiederholender Messungen von Varianzanalysen analysiert.</p> <p>2. TAC (<i>Total Alcohol Consumption</i>)</p> <p>Gibt die mittlere tägliche konsumierte Alkoholmenge in g/Tag innerhalb eines Monats (28 Tage) an.</p> <p>Zur Ermittlung wurde die Timeline Follow-Back Methode (Sobell et al. 1992) verwendet, die bei jeder Studienvisite erfasst wurde.</p> <p>Die Änderungen von TAC ab Baseline wurden mittels MMRM-Model (MMRM = <i>Mixed Model Repeated Measures</i>) unter Verwendung von beobachteten Fällen (OC= <i>Observed Cases</i>) analysiert.</p>

Naltrexon	
Balldin 2003 (NTX04)	<p>1. HDD (%): <i>Heavy Drinking Days (%)</i></p> <p>HDDs (schwere Trinktage) werden anhand der konsumierten Alkoholmenge pro Tag festgelegt. Als HDDs wurden die Tage definiert, an denen die tägliche konsumierte Alkoholmenge für Männer bei 5 oder mehr alkoholischen Getränken und für Frauen bei 4 oder mehr alkoholischen Getränken lag. Ein alkoholisches Getränk entsprach etwa 12g reinem Alkohol. HDD (%) gibt die HDD bezogen auf die Gesamtdauer des untersuchten Zeitraums in % an. In dieser Studie wurde der prozentuale Anteil der schweren Trinktage nach sechs Monaten ermittelt.</p> <p>Zur Ermittlung des Alkoholkonsums wurde bei jeder Studienvisite die Timeline Follow-Back Methode (Sobell et al. 1988) verwendet.</p> <p>Die Analyse erfolgte mittels generalisiertem linearem Modell der repeated-measure ANOVA (6 Zeitpunkte entsprechend dem jeweiligen Behandlungsmonat) mit den Baselinewerten der Variablen als Kovariate.</p> <p>2. DD (%): <i>Drinking Days (%)</i></p> <p>Als DD (Trinktage) wurden Tage definiert, an denen der Patient Alkohol konsumiert hat. DD (%) gibt die DD bezogen auf die Gesamtdauer des untersuchten Zeitraums in % an. In dieser Studie wurde der prozentuale Anteil der Trinktage nach sechs Monaten ermittelt.</p> <p>Zur Ermittlung des Alkoholkonsums wurde bei jeder Studienvisite die Timeline Follow-Back Methode (Sobell et al. 1988) verwendet.</p> <p>Die Analyse erfolgte mittels generalisiertem linearem Modell der repeated-measure ANOVA (6 Zeitpunkte entsprechend dem jeweiligen Behandlungsmonat) mit den Baselinewerten der Variablen als Kovariate.</p> <p>3. ACpDD (<i>Alcohol Consumption Per Drinking Day</i>)</p> <p>ACpDD gibt die mittlere konsumierte Menge reinen Alkohols in g pro Trinktag während der 24-wöchigen Studiendauer an. Ein alkoholisches Getränk entsprach etwa 12g reinem Alkohol.</p> <p>Zur Ermittlung der Trinkmenge wurde bei jeder Studienvisite die Timeline Follow-Back Methode (Sobell et al. 1988) verwendet.</p> <p>Die Analyse erfolgte mittels generalisiertem linearem Modell der repeated-measure ANOVA (6 Zeitpunkte entsprechend dem jeweiligen Behandlungsmonat) mit den Baselinewerten der Variablen als Kovariate.</p>
Anton 2005 (NTX40)	<p>DpDD (<i>Drinks Per Drinking Days</i>)</p> <p>DpDD gibt die mittlere Anzahl alkoholischer Getränke an Trinktagen innerhalb des Studienzeitraums von 12 Wochen an.</p> <p>Die Trinkmenge wurde mittels Form-90 (Mattson et al. 1996), einer modifizierten Timeline Follow-Back Methode erfasst.</p> <p>Die Auswertung erfolgte mit Kovarianzanalysen (ANCOVA) mit Baseline-Variablen als Kovariaten.</p>

O'Malley 2008 (NTX51)	<p>1.HDD (%): <i>Heavy Drinking Days (%)</i></p> <p>HDDs (schwere Trinktage) werden anhand der konsumierten Alkoholmenge pro Tag festgelegt. Als HDDs wurden die Tage definiert, an denen die tägliche konsumierte Alkoholmenge für Männer bei 5 oder mehr alkoholischen Getränken und für Frauen bei 4 oder mehr alkoholischen Getränken lag. HDD (%) gibt die HDD bezogen auf die Gesamtdauer des untersuchten Zeitraums in % an. In dieser Studie wurde der prozentuale Anteil der schweren Trinktage nach 16 Wochen ermittelt.</p> <p>Zur Ermittlung des Alkoholkonsums wurde bei jeder Studienvisite die Timeline Follow-Back Methode (Sobell et al. 1992) verwendet.</p> <p>Die Analyse erfolgte mittels Verallgemeinertem linearem gemischtem Modell (GLMM) mit den Gruppen als festen Effekten und Wochen als wiederholte Messungen.</p> <p>2.DpDD (<i>Drinks Per Drinking Days</i>)</p> <p>DpDD gibt die mittlere Anzahl alkoholischer Getränke an Trinktagen innerhalb des Studienzeitraums von 12 Wochen an.</p> <p>Zur Ermittlung der Trinkmenge wurde bei jeder Studienvisite die Timeline Follow-Back Methode (Sobell et al. 1992) verwendet.</p> <p>Die Analyse erfolgte mittels Verallgemeinertem linearem gemischtem Modell (GLMM) mit den Gruppen als festen Effekten und Wochen als wiederholte Messungen.</p>
Volpicelli 1997 (NTX59)	<p>DD (%): <i>Drinking Days (%)</i></p> <p>Als DD (Trinktage) wurden Tage definiert, an denen der Patient Alkohol konsumiert hat. DD (%) gibt die DD bezogen auf die Gesamtdauer des untersuchten Zeitraums in % an. In dieser Studie wurde der prozentuale Anteil der Trinktage nach 12 Wochen ermittelt.</p> <p>Zur Ermittlung des Alkoholkonsums wurde bei jeder Studienvisite der Alcohol Use Questionnaire verwendet.</p> <p>Die Analyse erfolgte mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit den Baselinewerten der Variablen als Kovariate.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) in RCT für indirekten Vergleich

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nalmefen						
12014A	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig
12023A	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig
12013A	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig
CPH-101-801	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig
Naltrexon						
Balldin 2003 (NTX04)	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig
Anton 2005 (NTX40)	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig
O'Malley 2008 (NTX51)	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig
Volpicelli 1997 (NTX59)	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nalmefen-Studien

Für alle vier Nalmefen-Studien (12014A, 12023A, 12013A, CPH-101-0801) wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene sowohl für den Endpunkt „Trinkhäufigkeit“ als auch für den Endpunkt „Trinkmenge“ als niedrig eingestuft. Daher kann auch bei der gemeinsamen Auswertung dieser Endpunkte im Endpunkt „Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge)“ das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft werden.

Balldin 2003 (NTX04)

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Alle Studienbeteiligten (Studienteilnehmer, wie auch das Studienpersonal) waren bezüglich der Pharmakotherapie verblindet. Bei der Datenanalyse dieses Endpunkts wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für eine ergebnisabhängige

Berichterstattung. Es zeigen sich keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge)“ der Studie NTX04 wird als „niedrig“ bewertet.

Anton 2005 (NTX40)

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Studienbeteiligten waren bezüglich der Zuordnung zur Pharmakotherapie verblindet. Bei der Analyse der Daten wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Es zeigen sich keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge)“ der Studie NTX40 wird als „niedrig“ eingestuft.

O'Malley 2008 (NTX51)

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Studienpersonal) waren bezüglich der Zuordnung zur Pharmakotherapie verblindet. Die Datenanalyse wurde nach dem ITT-Prinzip durchgeführt. Die Berichterstattung erfolgte für diesen Endpunkt ergebnisunabhängig. Es zeigen sich keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge)“ der Studie NTX51 wird insgesamt mit „niedrig“ eingestuft.

Volpicelli 1997 (NTX59)

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Studienbeteiligten waren bezüglich der Zuordnung zur Pharmakotherapie verblindet. Die Datenanalyse wurde nach dem ITT-Prinzip durchgeführt. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Es zeigen sich keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge)“ der Studie NTX59 wird insgesamt als „niedrig“ eingestuft.

Ergebnisse nach 24 Wochen Behandlung bzw. Studienende

Tabelle 4-90: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – 24 Wochen

Anzahl Studien	Studie	Verum Nalmefen	Placebo	Verum Naltrexon
Nalmefen				
4	12014A	•	•	
	12023A	•	•	
	12013A	•	•	
	CPH-101-801	•	•	
Naltrexon				
2	Balldin 2003 (NTX04)		•	•
	O'Malley 2008 (NTX51)		•	•

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Ergebnisse der Einzelstudien

Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, FAS, MMRM) – 24 Wochen

Studie	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Woche 24 n	Woche 24 Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung in Woche 24 zu Baseline Mittelwert ± SE	Reduktion Anzahl Differenz NMF vs. PBO ± SE [95 % KI] p-Wert
12014A						
HDD/Monat						
Nalmefen	171	22,95 ± 5,9	85	9,3 ± 8,3	-11,64 ± 1,0	-3,68 ± 1,10
Placebo	167	23,14 ± 5,4	114	14,0 ± 9,4	-7,96 ± 0,95	[-5,86; -1,51] p = 0,0010
TAC (g Alkohol/Tag)						
Nalmefen	171	102,18 ± 42,9	85	39,6 ± 30,0	-58,28 ± 4,12	-18,32 ± 4,36
Placebo	167	98,71 ± 40,5	114	57,0 ± 41,4	-39,96 ± 3,89	[-26,91; -9,73] p < 0,0001
12023A						
HDD/Monat						
Nalmefen	148	22,71 ± 6,0	103	10,0 ± 9,9	-12,88 ± 0,93	-2,66 ± 1,18
Placebo	155	21,63 ± 6,4	111	12,0 ± 10,2	-10,22 ± 0,94	[-4,98; -0,33] p = 0,0253
TAC (g Alkohol/Tag)						
Nalmefen	148	113,03 ± 48,0	103	44,0 ± 40,8	-70,45 ± 3,98	-10,31 ± 5,00
Placebo	155	108,00 ± 47,4	111	51,6 ± 42,8	-60,14 ± 4,01	[-20,16; -0,46] p = 0,0404

12013A							
HDD/Monat							
Nalmefen	141	19,14 ± 6,3	102	7,9 ± 8,1	-9,88 ± 0,89	-2,64 ± 1,46	
Placebo	42	18,56 ± 6,4	32	11,6 ± 9,8	-7,24 ± 1,37	[-5,52; 0,23]	p = 0,0714
TAC (g Alkohol/Tag)							
Nalmefen	141	100,35 ± 45,0	102	36,6 ± 36,75	-56,69 ± 4,27	-15,29 ± 6,99	
Placebo	42	100,64 ± 46,9	32	54,8 ± 54,1	-41,40 ± 6,60	[-29,12; -1,46]	p = 0,0306
CPH-101-0801*							
HDD/Monat							
Nalmefen	96	19,80 ± 6,39	62	11,7 ± 8,0	-8,47 ± 1,04	-3,45 ± 1,36	
Placebo	70	20,50 ± 5,87	44	16,8 ± 8,8	-5,02 ± 1,17	[-6,13; -0,76]	p = 0,0123
TAC (g Alkohol/Tag)							
Nalmefen	96	99,56 ± 41,06	62	53,7 ± 37,8	-49,27 ± 4,98	-18,57 ± 6,48	
Placebo	70	99,74 ± 36,13	44	77,5 ± 45,0	-30,70 ± 5,60	[-31,38; -5,77]	p = 0,0048
Baseline Daten basieren auf FAS, OC							
SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo							
NMF: Nalmefen, PBO: Placebo, n: Anzahl der Patienten							
HDD: <i>Heavy Drinking Days</i>							
TAC: <i>Total Alcohol Consumption</i> , g: Gramm,							
FAS: <i>Full Analysis Set</i> , MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i> , OC: <i>Observed Cases</i>							
* Datenerhebung zu Therapieende in Woche 28							
Quellen: 12014A, 12023A, 12013A – Lundbeck 2012, Lundbeck 2014e; CPH-101-0801 – Lundbeck 2013, Lundbeck 2014e							

Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) aus RCT für indirekten Vergleich (ITT)

Studie	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studienende n	Studienende Mittelwert ± SD	Veränderung Mittelwert ± SD	Gruppenunter- schied (Effektgröße) [95% KI] p-Wert
Balldin 2003 (NTX04) – 24 Wochen						
HDD%						
Naltrexon	31	57 ± 22*	31	34 ± 24	na	na
Placebo	32	61 ± 24*	32	39 ± 32		
DD%						
Naltrexon	31	63 ± 23*	31	44 ± 27	na	na
Placebo	32	66 ± 24*	32	50 ± 35		
ACpDD (g)						
Naltrexon	31	159 ± 75*	31	109 ± 62	na	na
Placebo	32	155 ± 67*	32	92 ± 71		
O'Malley 2008 (NTX51) – 16 Wochen						
HDD%						Cohen's d
Naltrexon [#]	34	53,5 ± 26,61**	34	3,7 ± 3,02	na	0,44
Placebo	34	54,6 ± 25,01**	34	11,2 ± 2,92		[-0,05; 0,93] p=0,059
DpDD						Cohen's d
Naltrexon [#]	34	16,5 ± 8,44**	34	3,6 ± 0,85	na	0,08
Placebo	34	17,6 ± 12,7**	34	3,9 ± 0,82		[-0,40; 0,56] p=0,728
Naltrexondosierung 50 mg/Tag * bezogen auf die letzten 60 Tage vor Baseline ** bezogen auf die letzten 120 Tage vor Baseline [#] Naltrexon in der ersten Woche auftitriert: Tag 1:12,5 mg; Tag 2-3: 25 mg/Tag; danach 50 mg/Tag SD: Standardabweichung, KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten; na: nicht angegeben, ITT: Intention-to-treat HDD: schwere Trinktage (<i>Heavy Drinking Days</i>) DD: Trinktage (<i>Drinking Days</i>) ACpDD: Aufgenommene Alkoholmenge an Trinktagen (<i>Alcohol Consumption Per Drinking Days</i>) DpDD: Anzahl konsumierter alkoholischer Getränke an Trinktagen (<i>Drinks Per Drinking Day</i>)						

In allen vier Nalmefen-Studien waren sowohl die Baseline Werte der Trinkhäufigkeit gemessen mittels HDD/Monat als auch der Trinkmenge gemessen mittels TAC/Tag zwischen den Behandlungsarmen Nalmefen und Placebo vergleichbar. In allen vier Studien verringerte sich nach 24 Wochen bzw. 28 Wochen (CPH-101-0801) Behandlung die Anzahl der schweren Trinktage und die Menge des Gesamtalkoholkonsums pro Tag sowohl in der Nalmefen-Gruppe als auch in der Placebo-Gruppe. Die Studien 12014A, 12023A und CPH-Nalmefen (Selincro®)

101-0801 zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Placebo sowohl im Endpunkt Trinkhäufigkeit als auch im Endpunkt Trinkmenge. Die Studie 12013A zeigt eine numerische Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Placebo im Endpunkt Trinkhäufigkeit und eine statistisch signifikante Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Placebo im Endpunkt Trinkmenge.

Für Naltrexon konnten die Studien NTX04 und NTX51 berücksichtigt werden. Der Endpunkt HDD% wurde in den Studien NTX04 und NTX51 erhoben. Der Endpunkt DD% wurde in der Studie NTX04 ausgewertet. Der Endpunkt ACpDD wurde in der Studie NTX04 erhoben und der Endpunkt DpDD in der Studie NTX51. Die Baseline Werte der erhobenen Parameter waren sowohl für die Trinkhäufigkeit (HDD%, DD%) als auch für die Trinkmenge (ACpDD, DpDD) in den relevanten Naltrexon-Studien zwischen den Behandlungsarmen Naltrexon und Placebo vergleichbar. In beiden Studien nahm die Trinkhäufigkeit in beiden Behandlungsgruppen im Studienverlauf ab. Dabei war die Abnahme der Trinkhäufigkeit unter Naltrexon stärker als unter Placebo. Ebenso nahm die Trinkmenge in den Studien in beiden Behandlungsgruppen im Studienverlauf ab. Die Abnahme der Trinkmenge war jeweils unter Placebo größer als unter Naltrexon. Weder für die Verringerung der Trinkhäufigkeit noch für die Verringerung der Trinkmenge wurde in den Naltrexon-Studien zu Studienende ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Naltrexon und Placebo beobachtet.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnisse der Meta-Analysen

Die Studien 12014A, 12023A, 12013A und CPH-101-0801 sind aufgrund des ähnlichen Studiendesigns und der ähnlichen Fragestellung vergleichbar. Es liegt keine Heterogenität der Studienergebnisse vor ($p=0,753$; $I^2=0,0\%$). Die Studienergebnisse sind daher für eine metaanalytische Auswertung geeignet.

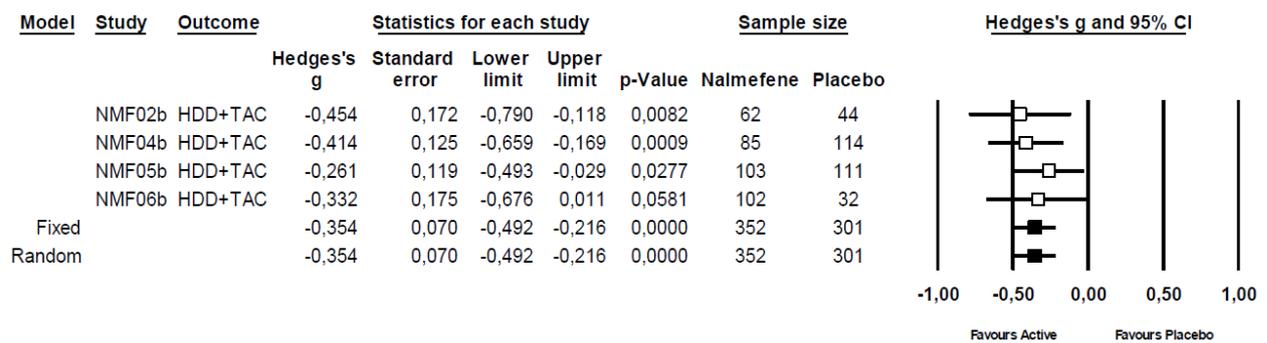


Abbildung 4-38: Meta-Analyse für den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Placebo ($I^2=0,0\%$, $p=0,753$) – 24 Wochen
 [NMF02b = CPH-101-0801; NMF04b = 12014A; NMF05b = 12023A; NMF06b = 12013A]

Der Gesamtschätzer (*Random Effect Model*) für den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) zeigte nach 24 Wochen bei homogener Datenlage eine statistisch signifikante Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Placebo ($p<0,001$).

Die Naltrexon-Studien NTX04 und NTX51 sind aufgrund des ähnlichen Studiendesigns (bezüglich Patientenpopulation, Intervention, Kontrollgruppe, Studientyp) miteinander vergleichbar. Eine Heterogenität der Studienergebnisse liegt nicht vor ($I^2=0,0\%$, $p=0,717$). Die Studienergebnisse sind daher für eine metaanalytische Auswertung geeignet.

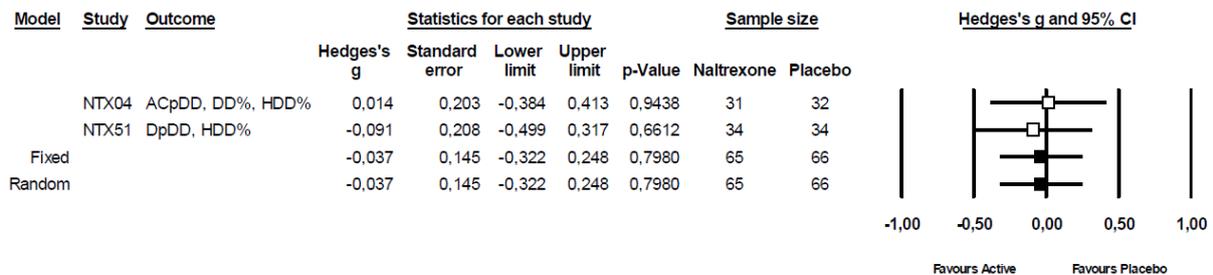


Abbildung 4-39: Meta-Analyse für den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) aus den eingeschlossenen RCT von Naltrexon versus Placebo ($I^2=0,0\%$, $p=0,717$)

Der Gesamtschätzer (*Random Effect Model*) für den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) zeigte bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Naltrexon und Placebo ($p=0,798$).

Ergebnis des Indirekten Vergleichs

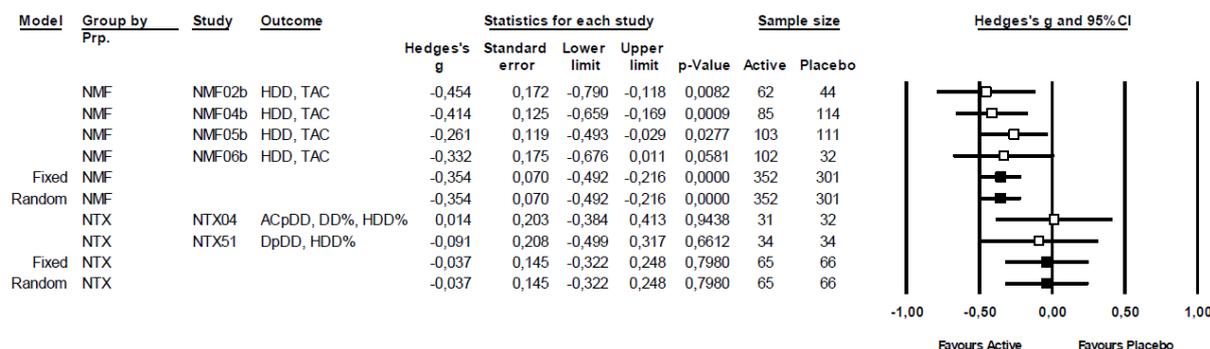


Abbildung 4-40: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Naltrexon - 24 Wochen [NMF02b = CPH-101-0801; NMF04b = 12014A; NMF05b = 12023A; NMF06b = 12013A]

Tabelle 4-93: Ergebnis für den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) aus dem indirekten Vergleich – 24 Wochen

Meta-Analyse	Effektstärke		Heterogenität	Indirekter Vergleich Nalmefen vs Naltrexon	
	Hedges' g ± SE	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Hedges' g [95 % KI]	p-Wert
Nalmefen vs Placebo	-0,354 ±0,070	p<0,001 [-0,492; -0,216]	0,0% p=0,753	-0,316 [-0,633; 0,000]	p=0,050
Naltrexon vs Placebo	-0,037 ±0,145	p=0,798 [-0,322; 0,248]	0,0% p=0,717		

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall

Der Gesamtschätzer der relevanten Studien des Vergleiches Nalmefen gegenüber Placebo ergab eine statistisch signifikante Überlegenheit für Nalmefen (Hedges' g [95%-KI]: -0,354 [-0,492; -0,216]; p<0,001), wohin gegen der Gesamtschätzer der relevanten Studien des Vergleiches Naltrexon gegenüber Placebo keine statistische Signifikanz erreichte (Hedges' g [95%-KI]: -0,037 [-0,322; 0,248]; p=0,798). Die Ergebnisse der paarweisen Analysen waren jeweils homogen (Nalmefen vs. Placebo I²=0,0%; p=0,753; Naltrexon vs. Placebo I²=0,0%; p=0,717). Der Vergleich der Gesamtschätzer Nalmefen versus Naltrexon ergab eine statistisch signifikante Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Naltrexon (Hedges' g [95%-KI]: -0,316 [-0,633; 0,000]; p=0,050) für den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge).

Nalmefen zeigt nach 24 Wochen Behandlung eine statistisch signifikant stärkere Reduktion des Alkoholkonsums (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) als Naltrexon.

Die Studienergebnisse und somit auch die Ergebnisse des indirekten Vergleichs sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Zum einen sind die Patienteneigenschaften (Geschlecht, Alter) und der Patientenstatus (ambulant), der in den eingeschlossenen Studien untersuchten Patienten, vergleichbar mit dem deutschen Versorgungskontext. Zum anderen wurde sowohl in allen Nalmefen-Studien als auch in allen Naltrexon-Studien die Pharmakotherapie von einer psychosozialen Therapie begleitet, was dem Zulassungsstatus von Nalmefen in Deutschland entspricht.

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen Nalmefen und Naltrexon vor, weshalb eine Konsistenzprüfung entfällt.

Ergebnisse nach 12 Wochen Behandlung

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-94: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – 12 Wochen

Anzahl Studien	Studie	Verum Nalmefen	Placebo	Verum Naltrexon
Nalmefen				
4	12014A	•	•	
	12023A	•	•	
	12013A	•	•	
	CPH-101-0801	•	•	
Naltrexon				
2	Anton 2005 (NTX40)		•	•
	Volpicelli 1997 (NTX59)		•	•

Ergebnisse der Einzelstudien

Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, FAS, MMRM) – 12 Wochen

Studie	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Woche 12 n	Woche 12 Mittelwert ± SD	Adjustierte Änderung in Woche 12 zu Baseline Mittelwert ± SE	Reduktion Anzahl Differenz NMF vs. PBO ± SE [95 % KI] p-Wert
12014A						
HDD/Monat						
Nalmefen	171	22,95 ± 5,9	123	12,5 ± 8,8	-8,88 ± 0,94	-2,51 ± 0,99
Placebo	167	23,14 ± 5,4	140	15,4 ± 9,1	-6,37 ± 0,91	[-4,46; -0,57] p = 0,0116
TAC (g Alkohol/Tag)						
Nalmefen	171	102,18 ± 42,9	123	50,6 ± 33,6	-48,63 ± 3,89	-15,22 ± 4,05
Placebo	167	98,71 ± 40,5	140	62,2 ± 38,5	-33,41 ± 3,78	[-23,18; -7,25] p = 0,0002
12023A						
HDD/Monat						
Nalmefen	148	22,71 ± 6,0	123	11,4 ± 10,6	-11,93 ± 0,90	-2,66 ± 1,13
Placebo	155	21,63 ± 6,4	128	13,3 ± 10,2	-9,27 ± 0,91	[-4,89; -0,43] p = 0,0193
TAC (g Alkohol/Tag)						
Nalmefen	148	113,03 ± 48,0	123	49,0 ± 44,2	-67,29 ± 3,72	-13,56 ± 4,61
Placebo	155	108,00 ± 47,4	128	60,5 ± 46,8	-53,73 ± 3,79	[-22,63; -4,49] p = 0,0035
12013A						
HDD/Monat						
Nalmefen	141	19,14 ± 6,3	116	8,8 ± 8,0	-8,95 ± 0,85	-2,69 ± 1,34
Placebo	42	18,56 ± 6,4	35	12,3 ± 9,4	-6,26 ± 1,29	[-5,34; -0,03] p = 0,0471
TAC (g Alkohol/Tag)						
Nalmefen	141	100,35 ± 45,0	116	41,2 ± 34,6	-52,54 ± 3,90	-18,68 ± 5,98
Placebo	42	100,64 ± 46,9	35	61,7 ± 51,6	-33,87 ± 5,82	[-30,50; -6,85] p = 0,0022

CPH-101-0801						
HDD/Monat						
Nalmefen	96	19,80 ± 6,39	77	11,9 ± 8,0	-7,51 ± 0,96	-2,95 ± 1,22
Placebo	70	20,50 ± 5,87	55	16,7 ± 7,1	-4,56 ± 1,08	[-5,36; -0,54] p = 0,0168
TAC (g Alkohol/Tag)						
Nalmefen	96	99,56 ± 41,06	77	54,3 ± 35,3	-46,10 ± 4,58	-17,82 ± 5,83
Placebo	70	99,74 ± 36,13	55	78,3 ± 36,7	-28,29 ± 5,19	[-29,34; -6,30] p = 0,0027
Baseline Daten basieren auf FAS, OC						
SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo						
NMF: Nalmefen, PBO: Placebo, n: Anzahl der Patienten						
HDD: <i>Heavy Drinking Days</i>						
TAC: <i>Total Alcohol Consumption</i> , g: Gramm,						
FAS: <i>Full Analysis Set</i> , MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measures</i> , OC: <i>Observed Cases</i>						
Quellen: 12014A, 12023A, 12013A – Lundbeck 2012, Lundbeck 2014e; CPH-101-0801 – Lundbeck 2013, Lundbeck 2014e						

Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT) - 12 Wochen

Studie	Baseline n	Baseline Mittelwert ± SD	Studien ende n	Studienende Mittelwert ± SD	Veränderung Mittelwert ± SD	Gruppenunter- schied (Effektgröße) [95% KI] p-Wert
Anton 2005 (NTX40) – 12 Wochen						
DpDD						
Naltrexon	41	13,0 ± 7,0*	41	3,9 ± 4,8	na	ANCOVA (Baseline Kovariate) nicht signifikant
Placebo	39	11,9 ± 6,5*	39	4,4 ± 4,5		
Volpicelli 1997 (NTX59) – 12 Wochen						
DD%						
Naltrexon	48	13,3 ± 8,9**	48	6,20 ± 1,59***	na	ANCOVA (Baseline Kovariate) 0,31 F(1,94)=2,31
Placebo	49	14,8 ± 8,9**	49	10,76 ± 2,32***		
Naltrexondosierung 50 mg/Tag * bezogen auf die letzten 12 Wochen vor Baseline ** bezogen auf die letzten 30 Tage vor Baseline *** ± SE SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten; na: nicht angegeben; ANCOVA: Analysis of Covariance, ITT: Intention-to-treat DD: Trinktage (<i>Drinking Days</i>) DpDD: Anzahl konsumierter alkoholischer Getränke an Trinktagen (<i>Drinks Per Drinking Day</i>)						

In allen vier Nalmefen-Studien waren sowohl die Baseline Werte der Trinkhäufigkeit gemessen mittels HDD/Monat als auch der Trinkmenge TAC/Tag zwischen den Behandlungsarmen Nalmefen und Placebo vergleichbar. In allen vier Studien verringerte sich nach 12 Wochen Behandlung die Anzahl der schweren Trinktage und die Menge des Gesamtalkoholkonsums pro Tag sowohl in der Nalmefen-Gruppe als auch in der Placebo-Gruppe. Alle vier Studien zeigen nach 12 Wochen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Placebo sowohl im Endpunkt Trinkhäufigkeit als auch im Endpunkt Trinkmenge.

Für Naltrexon konnten die Studien NTX40 und NTX59 berücksichtigt werden. Die Baseline Werte waren in der jeweiligen Naltrexon-Studie sowohl für Trinkhäufigkeit gemessen mit DD% als auch für Trinkmenge gemessen mit DpDD zwischen den Behandlungsarmen Naltrexon und Placebo vergleichbar. Der Endpunkt DD% wurde in der Studie NTX59 erhoben und der Endpunkt DpDD in der Studie NTX40. In der Studie NTX59 nahm die Trinkhäufigkeit in beiden Behandlungsgruppen im Studienverlauf ab. Dabei war die Abnahme der Trinkhäufigkeit unter Naltrexon stärker, als unter Placebo. In der Studie NTX

40 nahm die Trinkmenge in beiden Behandlungsgruppen im Studienverlauf ab. Die Abnahme der Trinkmenge war unter Naltrexon größer als unter Placebo. Weder für die Verringerung der Trinkhäufigkeit noch für die Verringerung der Trinkmenge wurde in den Naltrexon-Studien nach 12 Wochen Behandlung ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Naltrexon und Placebo beobachtet.

Ergebnisse der Meta-Analysen

Die Studien 12014A, 12023A, 12013A und CPH-101-0801 sind aufgrund des ähnlichen Studiendesigns und der ähnlichen Fragestellung vergleichbar. Es liegt keine Heterogenität der Studienergebnisse vor ($p=0,905$; $I^2=0,0\%$). Die Studienergebnisse sind daher für eine metaanalytische Auswertung geeignet.

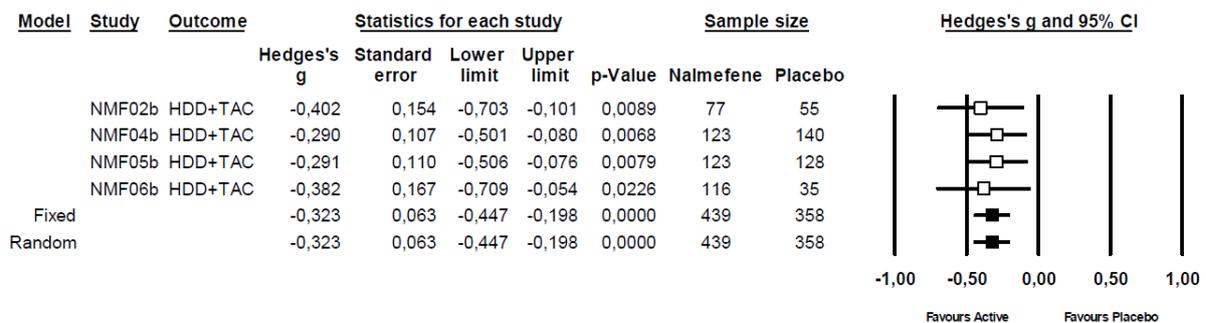


Abbildung 4-41: Meta-Analyse für den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Placebo ($I^2=0,0\%$, $p=0,905$) – 12 Wochen

[NMF02b = CPH-101-0801; NMF04b = 12014A; NMF05b = 12023A; NMF06b = 12013A]

Der Gesamtschätzer (*Random Effect Model*) für den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) zeigt nach 12 Wochen bei homogener Datenlage eine statistisch signifikante Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Placebo ($p<0,001$).

Die Naltrexon-Studien NTX40 und NTX59 sind aufgrund des ähnlichen Studiendesigns (bezüglich Patientenpopulation, Intervention, Kontrollgruppe, Studientyp) miteinander vergleichbar. Eine Heterogenität der Studienergebnisse liegt nicht vor ($I^2=0,0\%$, $p=0,954$). Die Studienergebnisse sind daher für eine metaanalytische Auswertung geeignet.

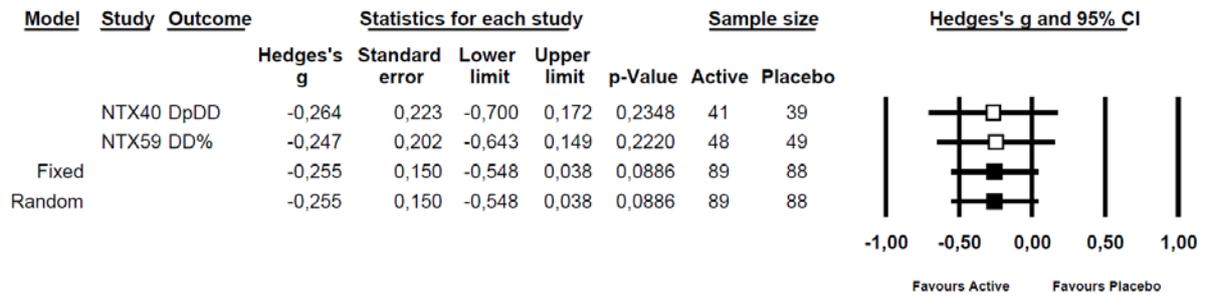


Abbildung 4-42: Meta-Analyse für den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) aus den eingeschlossenen RCT von Naltrexon versus Placebo ($I^2=0,0\%$, $p=0,954$) - 12 Wochen

Der Gesamtschätzer (*Random Effect Model*) für den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) zeigte bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Vorteil von Naltrexon gegenüber Placebo ($p=0,089$).

Ergebnis des Indirekten Vergleichs

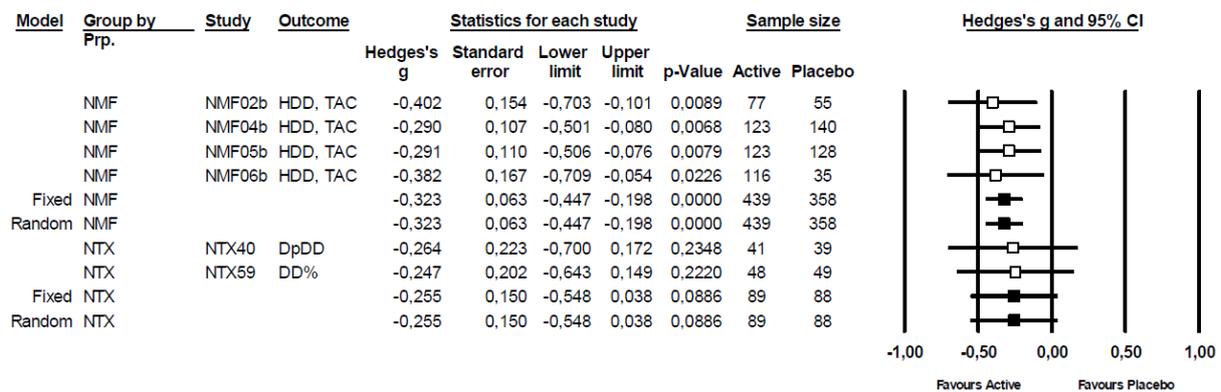


Abbildung 4-43: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Naltrexon - 12 Wochen

[NMF02b = CPH-101-0801; NMF04b = 12014A; NMF05b = 12023A; NMF06b = 12013A]

Tabelle 4-97: Ergebnis für den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) aus dem indirekten Vergleich – 12 Wochen

Meta-Analyse	Effektstärke		Heterogenität	Indirekter Vergleich Nalmefen vs Naltrexon	
	Hedges' g ± SE	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Hedges' g [95 % KI]	p-Wert
Nalmefen vs Placebo	-0,323 ±0,063	p<0,001 [-0,447; -0,198]	0,0% p=0,905	-0,068 [-0,387; 0,251]	p=0,676
Naltrexon vs Placebo	-0,255 ±0,150	p=0,089 [-0,548; 0,038]	0,0% p=0,954		

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall

Der Gesamtschätzer der relevanten Studien des Vergleiches Nalmefen gegenüber Placebo ergab eine statistisch signifikante Überlegenheit für Nalmefen (Hedges' g [95%-KI]: -0,323 [-0,447; -0,198]; p<0,001), wohin gegen der Gesamtschätzer der relevanten Studien des Vergleiches Naltrexon gegenüber Placebo keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigte (Hedges' g [95%-KI]: -0,255 [-0,548; 0,038]; p=0,089). Die Ergebnisse der paarweisen Analysen waren jeweils homogen (Nalmefen vs. Placebo I²=0,0%, p=0,905; Naltrexon vs. Placebo I²=0,0%; p=0,954). Der Vergleich der Gesamtschätzer Nalmefen versus Naltrexon ergab einen numerischen Vorteil von Nalmefen gegenüber Naltrexon (Hedges' g [95%-KI]: -0,068 [-0,387; 0,251]; p=0,676) für den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge).

Nalmefen zeigt nach 12 Wochen Behandlung eine numerisch stärkere Reduktion des Alkoholkonsums (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) als Naltrexon.

Die Studienergebnisse und somit auch die Ergebnisse des indirekten Vergleichs sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Zum einen sind die Patienteneigenschaften (Geschlecht, Alter) und der Patientenstatus (ambulant), der in den eingeschlossenen Studien untersuchten Patienten, vergleichbar mit dem deutschen Versorgungskontext. Zum anderen wurde sowohl in allen Nalmefen-Studien als auch in allen Naltrexon-Studien die Pharmakotherapie von einer psychosozialen Therapie begleitet, was dem Zulassungsstatus von Nalmefen in Deutschland entspricht.

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen Nalmefen und Naltrexon vor, weshalb eine Konsistenzprüfung entfällt.

4.3.2.1.3.1.4 Gammaglutamyltransferase (GGT) – indirekter Vergleich aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-98: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Verum Nalmefen		Placebo		Verum Naltrexon	
		24 wochen	12 Wochen	24 wochen	12 Wochen	24 wochen	12 Wochen
Nalmefen							
4	12014A	•	•	•	•		
	12023A	•	•	•	•		
	12013A	•	•	•	•		
	CPH-101-810	•	•	•	•		
Naltrexon							
5	Balldin 2003 (NTX04)			•		•	
	Morris 2001 (NTX29)				•		•
	O'Malley 2003 (NTX33)			•		•	
	O'Malley 2008 (NTX51)			•		•	
	Volpicelli 1997 (NTX59)				•		•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

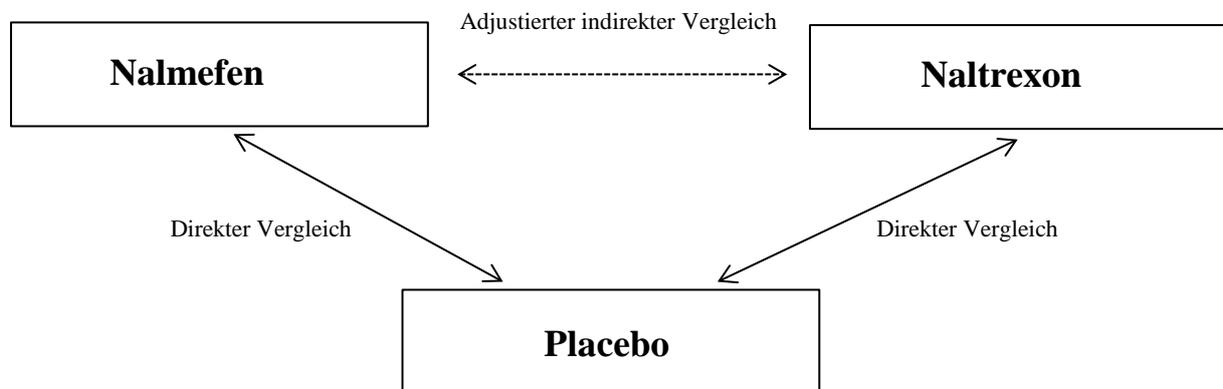


Abbildung 4-44: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Nalmefen und Naltrexon

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-99: Operationalisierung für den Endpunkt Gammaglutamyltransferase (GGT)

Studie	Operationalisierung
Nalmefen	
12014A	GGT (<i>Gammaglutamyltransferase</i>) Die Bestimmung des biochemischen Markers GGT dient der Untersuchung der Leberfunktion bzw. der Feststellung von Leberfunktionsstörungen sowie als labordiagnostischen Mittel zur Überprüfung des Erfolgs eines reduzierten Alkoholkonsums. Die GGT-Plasmakonzentrationen wurden beim Screening (Woche -2/-1) sowie in Woche 12, 24 und 28 bestimmt. Log-transformierte GGT Werte wurden mittels MMRM-Model und OC analysiert.
12023A	GGT (<i>Gammaglutamyltransferase</i>) Die Bestimmung des biochemischen Markers GGT dient der Untersuchung der Leberfunktion bzw. der Feststellung von Leberfunktionsstörungen sowie als labordiagnostischen Mittel zur Überprüfung des Erfolgs eines reduzierten Alkoholkonsums. Die GGT-Plasmakonzentrationen wurden beim Screening (Woche -2/-1) sowie in Woche 12, 24 und 28 bestimmt. Log-transformierte GGT Werte wurden mittels MMRM-Model und OC analysiert.
12013A	GGT (<i>Gammaglutamyltransferase</i>) Die Bestimmung des biochemischen Markers GGT dient der Untersuchung der Leberfunktion bzw. der Feststellung von Leberfunktionsstörungen sowie als labordiagnostischen Mittel zur Überprüfung des Erfolgs eines reduzierten Alkoholkonsums. Die GGT-Plasmakonzentrationen wurden beim Screening (Woche -2/-1) sowie in Woche 12, 24, 36 und 52 bestimmt. Log-transformierte GGT Werte wurden mittels MMRM-Model und OC analysiert.

CPH-101-801	<p>GGT (<i>Gammaglutamyltransferase</i>)</p> <p>Die Bestimmung des biochemischen Markers GGT dient der Untersuchung der Leberfunktion bzw. der Feststellung von Leberfunktionsstörungen sowie als labordiagnostischen Mittel zur Überprüfung des Erfolgs eines reduzierten Alkoholkonsums.</p> <p>Die GGT-Plasmakonzentrationen wurden beim Screening (Woche -2) sowie in Woche 12 und 28 bestimmt.</p> <p>Log-transformierte GGT Werte wurden mittels MMRM-Modell und OC analysiert.</p>
Naltrexon	
Ballidin 2003 (NTX04)	<p>GGT (<i>Gammaglutamyltransferase</i>)</p> <p>Die Bestimmung des biochemischen Markers GGT dient der Untersuchung der Leberfunktion bzw. der Feststellung von Leberfunktionsstörungen sowie als labordiagnostischen Mittel zur Überprüfung des Erfolgs eines reduzierten Alkoholkonsums.</p> <p>Die GGT Plasmakonzentration wurde zum Screening, zu Studienbeginn in Woche 0 sowie in Woche 12 und 24 bestimmt.</p> <p>Die Analyse der OC-Daten erfolgte mittels generalisiertem linearem Modell der repeated-measure ANOVA (2 Zeitpunkte) mit den Baselinewerten der Variablen als Kovariate.</p>
Morris 2001 (NTX29)	<p>GGT (<i>Gammaglutamyltransferase</i>)</p> <p>Die Bestimmung des biochemischen Markers GGT dient der Untersuchung der Leberfunktion bzw. der Feststellung von Leberfunktionsstörungen sowie als labordiagnostischen Mittel zur Überprüfung des Erfolgs eines reduzierten Alkoholkonsums.</p> <p>Die GGT Plasmakonzentration wurde zu Studienbeginn in Woche 0 sowie nach Woche 4, 8 und 12 bestimmt.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der OC-Daten.</p>
O'Malley 2003 (NTX33)	<p>GGT (<i>Gammaglutamyltransferase</i>)</p> <p>Die Bestimmung des biochemischen Markers GGT dient der Untersuchung der Leberfunktion bzw. der Feststellung von Leberfunktionsstörungen sowie als labordiagnostischen Mittel zur Überprüfung des Erfolgs eines reduzierten Alkoholkonsums.</p> <p>Die GGT Plasmakonzentration wurde zu Studienbeginn sowie im weiteren Studienverlauf 4-wöchentlich bestimmt.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der OC-Daten mittels Varianzanalysen (ANOVA).</p>
O'Malley 2008 (NTX51)	<p>GGT (<i>Gammaglutamyltransferase</i>)</p> <p>Die Bestimmung des biochemischen Markers GGT dient der Untersuchung der Leberfunktion bzw. der Feststellung von Leberfunktionsstörungen sowie als labordiagnostischen Mittel zur Überprüfung des Erfolgs eines reduzierten Alkoholkonsums.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der OC-Daten mittels Verallgemeinertem linearem gemischtem Modell (GLMM) mit den Gruppen als festen Effekten und Wochen als wiederholte Messungen.</p>
Volpicelli 1997 (NTX59)	<p>GGT (<i>Gammaglutamyltransferase</i>)</p> <p>Die Bestimmung des biochemischen Markers GGT dient der Untersuchung der Leberfunktion bzw. der Feststellung von Leberfunktionsstörungen sowie als labordiagnostischen Mittel zur Überprüfung des Erfolgs eines reduzierten Alkoholkonsums.</p> <p>Die GGT Plasmakonzentration wurde zu Studienbeginn sowie im weiteren Studienverlauf monatlich bestimmt.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der LOCF-Daten mittels Varianzanalysen (ANOVA) mit den Baselinewerten als Kovariaten.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-100: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gammaglutamyltransferase (GGT) in RCT für indirekten Vergleich

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nalmefen						
12014A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
12023A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
12013A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CPH-101-0801	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Naltrexon						
Balldin 2003 (NTX04)	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
Morris 2001 (NTX29)	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
O'Malley 2003 (NTX33)	niedrig	ja	nein	ja	nein	hoch
O'Malley 2008 (NTX51)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Volpicelli 1997 (NTX59)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

12014A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*).

Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gammaglutamyltransferase (GGT)“ der Studie 12014A wird insgesamt mit „niedrig“ eingestuft.

12023A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gammaglutamyltransferase (GGT)“ der Studie 12023A wird insgesamt mit „niedrig“ eingestuft.

12013A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gammaglutamyltransferase (GGT)“ der Studie 12013A wird insgesamt mit „niedrig“ eingestuft.

CPH-101-0801

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*).

Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gammaglutamyltransferase (GGT)“ der Studie CPH-101-0801 wird insgesamt mit „niedrig“ eingestuft.

Balldin 2003 (NTX04)

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Alle Studienbeteiligten (Studienteilnehmer, wie auch das Studienpersonal) waren bezüglich der Pharmakotherapie verblindet. Bei der Analyse dieses Endpunktes wurden die beim letzten Studientermin vorhandenen Daten verwendet. Somit wurde bei der Analyse der Ergebnisse das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Es zeigen sich keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte. Die nicht adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips führt zu einer Hochstufung des Verzerrungspotenzials für diesen Endpunkt.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gammaglutamyltransferase (GGT)“ der Studie NTX04 wird als „hoch“ bewertet.

Morris 2001 (NTX29)

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Studienpersonal) waren bezüglich der Zuordnung zur Pharmakotherapie verblindet. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips liegt für diesen Endpunkt nicht vor. Die Auswertung erfolgte auf Basis der *Completer*-Patienten (*Observed Cases*). Die damit verbundene nicht adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips führt zu einer Hochstufung des Verzerrungspotenzials. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte liegen nicht vor.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gammaglutamyltransferase (GGT)“ der Studie NTX29 wird demnach als „hoch“ eingestuft.

O'Malley 2003 (NTX33)

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, die Teil 2 einer

Studiensequenz aus drei miteinander verknüpften, randomisierten Studien ist, die in der Quelle beschrieben werden. Sowohl Patient als auch Studienpersonal waren gegenüber der Pharmakotherapie verblindet. In die doppelblinde Studie 2 wurden die Responder der Studie 1 (unverblindete Naltrexon-Behandlung) eingeschlossen und randomisiert auf die Behandlung Naltrexon oder Placebo. Die Auswertungen der in den indirekten Vergleich einfließenden Studie 2 basieren daher ausschließlich auf Patienten, die an Baseline bereits eine 12-wöchige Therapie mit Naltrexon erhalten hatten und eine Response auf Naltrexon zeigten. Da der Endpunkt „Gammaglutamyltransferase (GGT)“ bereits in Studie 1 durch die Naltrexon-Behandlung beeinflusst wurde, kann eine relevante Verzerrung des Ergebnisses dieses Endpunkts nicht ausgeschlossen werden. Dies und die nicht adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips führt zu einer Hochstufung des Verzerrungspotenzials für diesen Endpunkt.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gammaglutamyltransferase (GGT)“ der Studie NTX33 wird demnach als „hoch“ eingestuft.

O'Malley 2008 (NTX51)

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Studienpersonal) waren bezüglich der Zuordnung zur Pharmakotherapie verblindet. Die Datenanalyse wurde nach dem ITT-Prinzip durchgeführt. Die Berichterstattung erfolgte für diesen Endpunkt ergebnisunabhängig. Es zeigen sich keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gammaglutamyltransferase (GGT)“ der Studie NTX51 wird insgesamt mit „niedrig“ eingestuft.

Volpicelli 1997 (NTX59)

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Studienbeteiligten waren bezüglich der Zuordnung zur Pharmakotherapie verblindet. Die Datenanalyse wurde nach dem ITT-Prinzip durchgeführt. Aus der Publikation ergeben sich weder Anhaltspunkte für eine ergebnisabhängige Berichterstattung, noch sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gammaglutamyltransferase (GGT)“ wird demnach als „niedrig“ eingestuft.

Ergebnisse nach 24 Wochen Behandlung bzw. Studienende

Tabelle 4-101: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – 24 Wochen

Anzahl Studien	Studie	Verum Nalmefen	Placebo	Verum Naltrexon
Nalmefen				
4	12014A	•	•	
	12023A	•	•	
	12013A	•	•	
	CPH-101-810	•	•	
Naltrexon				
3	Balldin 2003 (NTX04)		•	•
	O'Malley 2003 (NTX33)		•	•
	O'Malley 2008 (NTX51)		•	•

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Biomarker Gammaglutamyltransferase (GGT) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Ergebnisse der Einzelstudien

Tabelle 4-102: Adjustierte Ergebnisse für den Endpunkt Gammaglutamyltransferase (GGT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, FAS, MMRM) – 24 Wochen

Studie	Baseline n	Baseline Mittelwert geometrisch [IU/L] ± SD	Woche 24 n	Woche 24 Mittelwert geometrisch [IU/L] ± SD	Ratio NMF vs. PBO	95 % KI p-Wert
12014A						
Nalmefen	171	55,69 ± na	87	39,46 ± na	0,73	[0,64; 0,84] p < 0,001
Placebo	167	60,13 ± na	112	53,90 ± na		
12023A						
Nalmefen	148	55,90 ± na	100	47,32 ± na	0,90	[0,76; 1,07] p = 0,2443
Placebo	153	54,89 ± na	108	52,42 ± na		
12013A						
Nalmefen	141	52,61 ± na	103	40,23 ± na	0,87	[0,72; 1,06] p = 0,1591
Placebo	42	55,43 ± na	33	46,13 ± na		
CPH-101-0801*						
Nalmefen	96	78,68 ± na	61	67,64 ± na	0,70	[0,56; 0,89] p = 0,0030
Placebo	70	84,67 ± na	45	96,02 ± na		
Baseline Daten basieren auf FAS, OC KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo NMF: Nalmefen, PBO: Placebo, n: Anzahl der Patienten FAS: <i>Full Analysis Set</i> , MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measure</i> , OC: <i>Observed Cases</i> * Datenerhebung zu Therapieende in Woche 28 Quellen: 12014A, 12023A, 12013A – Lundbeck 2014a; CPH-101-0801 – Lundbeck 2013						

Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt Gammaglutamyltransferase (GGT) aus RCT für indirekten Vergleich (ITT)

Studie	Baseline n	Baseline Mittelwert (U/l) [§] ± SD	Studienende n	Studienende Mittelwert (U/l) [§] ± SD	Veränderung Mittelwert (U/l) [§] ± SD	Gruppenunter- schied (Effektgröße) [95% KI] p-Wert
Balldin 2003 (NTX04) – 24 Wochen						
Naltrexon	31	1,34 ± 1,12*	31	0,85 ± 0,62*	na	na
Placebo	32	1,36 ± 1,54*	32	1,21 ± 1,24*		
O'Malley 2003 (NTX33) – 24 Wochen						
Naltrexon	26	na	25	na	0,6 ± 23,25**	df=1
Placebo	27	na	22	na	41,05 ± 88,89**	X ² /F=4,81 p=0,03 ANOVA
O'Malley 2008 (NTX51) – 16 Wochen						
Naltrexon [#]	34	66,6 ± 74,17	34	na	23,2 ± 13,39	Cohen's d
Placebo	34	59,1 ± 64,78	34	na	19,2 ± 13,46	0,05 [-0,44; 0,55] p=0,964
Naltrexondosierung 50 mg/Tag [§] Units/liter, außer es ist anders angegeben * µkat/L (oberer Laborgrenzwert 1,2 µkat/L) ** Veränderung gegenüber Woche 10 der Vorläuferstudie 1 [#] Naltrexon in der ersten Woche auftitriert: Tag 1:12,5 mg; Tag 2-3: 25 mg/Tag; danach 50 mg/Tag SD: Standardabweichung, KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten; na: nicht angegeben; ANOVA: Analysis of Variance ITT: Intention-to-treat						

In den vier Nalmefen-Studien waren die GGT-Baseline Werte zwischen den Behandlungsarmen Nalmefen und Placebo vergleichbar. In allen Studien verringerte sich nach 24 Wochen bzw. 28 Wochen (CPH-101-801) Behandlung der GGT-Wert in der Nalmefen-Gruppe. In den Studien 12014A, 12023A und 12013A verringert sich der GGT-Wert nach dem Behandlungszeitraum auch in der Placebo-Gruppe. Im Gegensatz dazu ist dieser Wert im Placebo-Arm der Studie CPH-101-0801 im Laufe der Studie angestiegen. In den Studien 12014A und CPH-101-0801 war der Nalmefen-Arm dem Placebo-Arm statistisch signifikant überlegen. In den Studien 12023A und 12013A zeigte sich ein numerischer Vorteil des Nalmefen-Armes gegenüber dem Placebo-Arm.

Für Naltrexon konnten die Studien NTX04, NTX33 und NTX51 berücksichtigt werden. Die GGT-Baseline Werte zwischen den Behandlungsarmen Naltrexon und Placebo waren in allen Studien vergleichbar. In den Studien zeigte sich eine Abnahme der GGT-Werte sowohl in der

Naltrexon- als auch in der Placebo-Gruppe. In der Studie NTX33 zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Naltrexon gegenüber Placebo hinsichtlich der Reduktion der GGT-

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnisse der Meta-Analysen

Die Studien 12014A, 12023A, 12013A und CPH-101-0801 sind aufgrund des ähnlichen Studiendesigns und der ähnlichen Fragestellung vergleichbar. Es zeigt sich bei der Untersuchung der Heterogenität für den vorliegenden Endpunkt eine Heterogenität moderaten Ausmaßes ($I^2=32,9\%$; $p=0,215$).

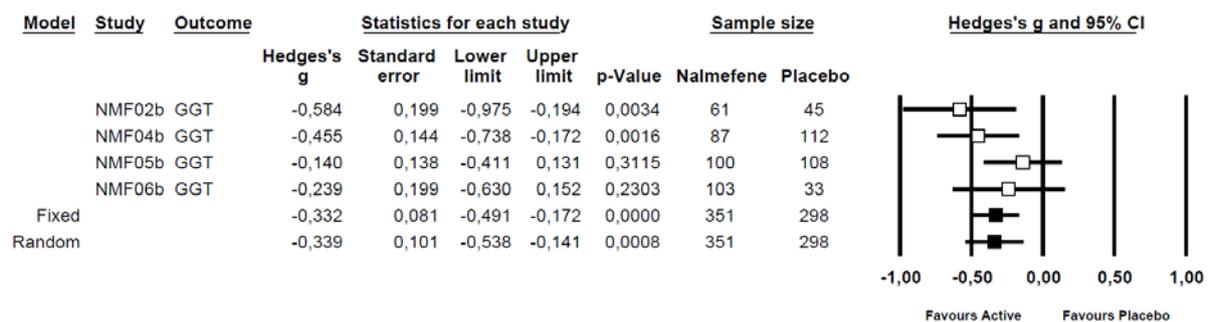


Abbildung 4-45: Meta-Analyse für den Endpunkt Gammaglutamyltransferase (GGT) aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Placebo ($I^2=32,9\%$, $p=0,215$) – 24 Wochen [NMF02b = CPH-101-0801; NMF04b = 12014A; NMF05b = 12023A; NMF06b = 12013A]

Der Gesamtschätzer (*Random Effect Model*) für den Endpunkt Gammaglutamyltransferase (GGT) zeigt nach 24 Wochen bei moderater Heterogenität der Datenlage eine statistisch signifikante Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Placebo ($p=0,001$).

Die Naltrexon-Studien NTX04, NTX33 und NTX51 sind aufgrund des ähnlichen Studiendesigns (bezüglich Patientenpopulation, Intervention, Kontrollgruppe, Studientyp) miteinander vergleichbar. Bei der Untersuchung der Heterogenität für den vorliegenden Endpunkt zeigt sich eine Heterogenität moderaten Ausmaßes ($I^2=68,3\%$; $p=0,042$).

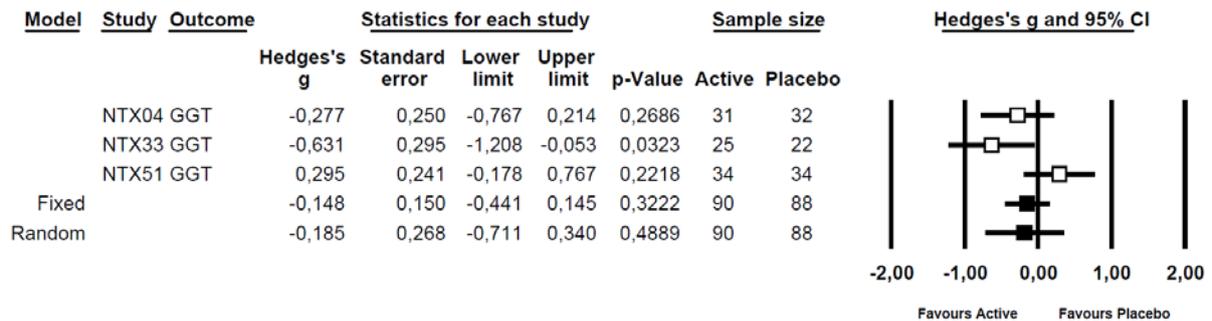


Abbildung 4-46: Meta-Analyse für den Endpunkt Gammaglutamyltransferase (GGT) aus den eingeschlossenen RCT von Naltrexon versus Placebo ($I^2=68,3\%$, $p=0,042$)

Der Gesamtschätzer (*Random Effect Model*) für den Endpunkt Gammaglutamyltransferase (GGT) zeigte bei moderater Heterogenität keinen statistisch signifikanten Vorteil von Naltrexon gegenüber Placebo ($p=0,489$).

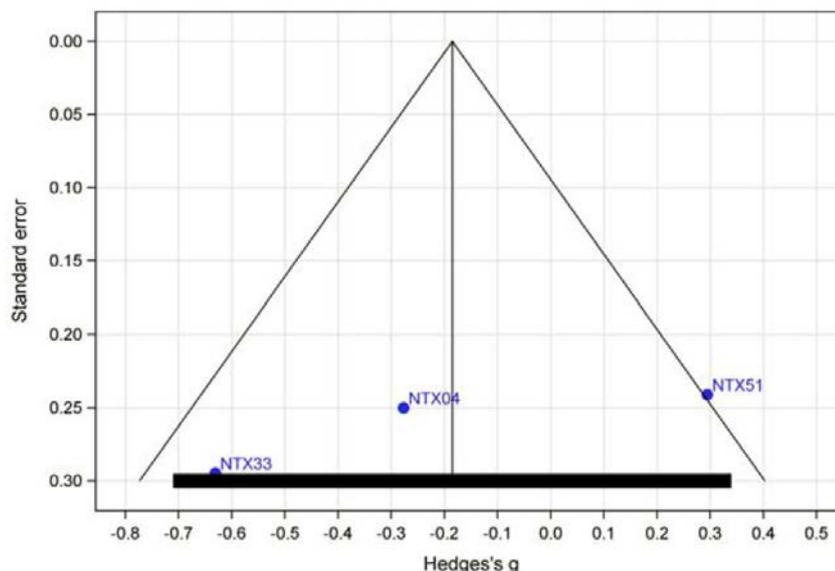


Abbildung 4-47: Funnel-Plot für den Endpunkt Gammaglutamyltransferase (GGT) aus den eingeschlossenen RCT von Naltrexon versus Placebo ($I^2=68,3\%$, $p=0,042$)

Die Auswertung des Funnel-Plots deutet daraufhin, dass die Heterogenität der Datenlage durch die Studien NTX51 (Zunahme der GGT-Werte) und NTX33 (Abnahme der GGT-Werte) verursacht wird. Da die berichteten GGT-Werte der Studie NTX51 Inkonsistenzen mit anderen in der Quelle berichteten Ergebnisse aufwiesen, wurde die Studie NTX51 für die weitere Analyse ausgeschlossen. Bei Ausschluss der Studie NTX51 aus der Meta-Analyse verringert sich die Heterogenität deutlich und es zeigt sich eine homogene Datenlage ($I^2=0,0\%$, $p=0,360$).

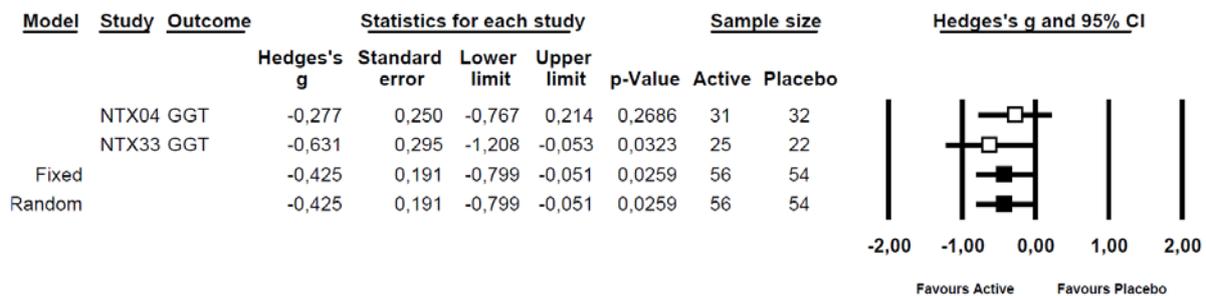


Abbildung 4-48: Meta-Analyse für den Endpunkt Gammaglutamyltransferase (GGT) aus den eingeschlossenen RCT von Naltrexon versus Placebo ($I^2=0,0\%$, $p=0,360$) nach Ausschluss der Studie NTX51

Der Gesamtschätzer (*Random Effect Model*) für den Endpunkt Gammaglutamyltransferase (GGT) zeigt nach Ausschluss der Studie NTX51 bei homogener Datenlage eine statistisch signifikante Überlegenheit von Naltrexon gegenüber Placebo ($p=0,026$).

Ergebnis des indirekten Vergleichs

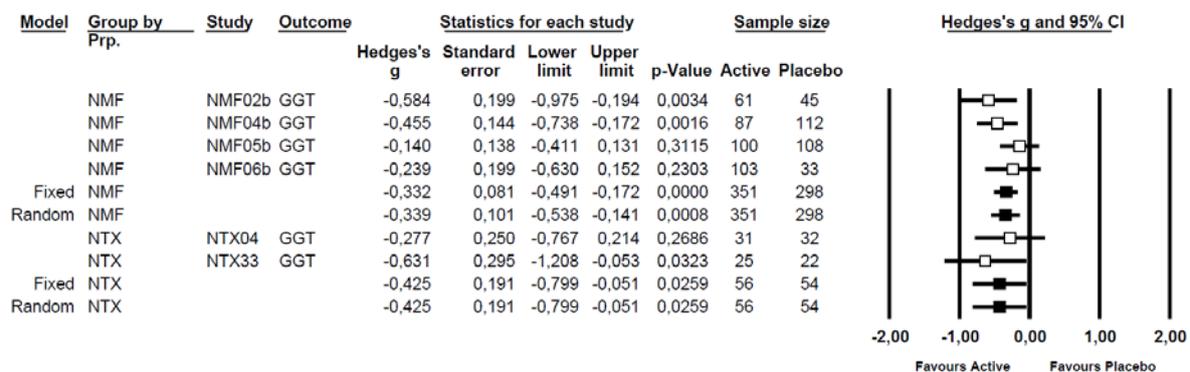


Abbildung 4-49: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Gammaglutamyltransferase (GGT) aus den eingeschlossenen RCT (exklusive NTX51) von Nalmefen versus Naltrexon - 24 Wochen

[NMF02b = CPH-101-0801; NMF04b = 12014A; NMF05b = 12023A; NMF06b = 12013A]

Tabelle 4-104: Ergebnis für den Endpunkt Gammaglutamyltransferase (GGT) aus dem indirekten Vergleich (exklusive NTX51) – 24 Wochen

Meta-Analyse	Effektstärke		Heterogenität	Indirekter Vergleich Nalmefen vs Naltrexon	
	Hedges' g ± SE	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Hedges' g [95 % KI]	p-Wert
Nalmefen vs Placebo	-0,339 ±0,101	p<0,001 [-0,538; -0,141]	32,9% p=0,215	0,086 [-0,338; 0,509]	p=0,692
Naltrexon vs Placebo	-0,425 ±0,191	p=0,026 [-0,799; -0,051]	0,0% p=0,360		

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall

Der Gesamtschätzer der relevanten Studien des Vergleiches Nalmefen gegenüber Placebo ergab eine statistisch signifikante Überlegenheit für Nalmefen (Hedges' g [95%-KI]: -0,339 [-0,538; -0,141]; p<0,001), bei moderater Heterogenität (I²= 32,9%, p=0,215). Der Gesamtschätzer der relevanten Studien des Vergleiches Naltrexon gegenüber Placebo (exklusive NTX51) zeigte eine statistisch signifikante Überlegenheit von Naltrexon (Hedges' g [95%-KI]: -0,425 [-0,799; -0,051]; p=0,026) bei Vorliegen einer homogenen Datenlage (I²=0,0%, p=0,360). Der Vergleich der Gesamtschätzer Nalmefen versus Naltrexon zeigte bei moderater Heterogenität der Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Nalmefen und Naltrexon (Hedges' g [95%-KI]: 0,086 [-0,338; 0,509]; p=0,692). Nalmefen zeigt nach 24 Wochen Behandlung keinen statistisch signifikanten Unterschied bei der Veränderung der GGT-Werte gegenüber Naltrexon.

Die Studienergebnisse und somit auch die Ergebnisse des indirekten Vergleichs sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Zum einen sind die Patienteneigenschaften (Geschlecht, Alter) und der Patientenstatus (ambulant), der in den eingeschlossenen Studien untersuchten Patienten, vergleichbar mit dem deutschen Versorgungskontext. Zum anderen wurde sowohl in allen Nalmefen-Studien als auch in allen Naltrexon-Studien die Pharmakotherapie von einer psychosozialen Therapie begleitet, was dem Zulassungsstatus von Nalmefen in Deutschland entspricht.

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen Nalmefen und Naltrexon vor, weshalb eine Konsistenzprüfung entfällt.

Ergebnisse nach 12 Wochen Behandlung

Tabelle 4-105: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Verum Nalmefen	Placebo	Verum Naltrexon
Nalmefen				
4	12014A	•	•	
	12023A	•	•	
	12013A	•	•	
	CPH-101-810	•	•	
Naltrexon				
2	Morris 2001 (NTX29)		•	•
	Volpicelli 1997 (NTX59)		•	•

Ergebnisse der Einzelstudien

Tabelle 4-106: Adjustierte Ergebnisse für den Endpunkt Gammaglutamyltransferase (GGT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, FAS, MMRM) – 12 Wochen

Studie	Baseline n	Baseline Mittelwert geometrisch [IU/L] ± SD	Woche 12 n	Woche 12 Mittelwert geometrisch [IU/L] ± SD	Ratio NMF vs. PBO	95 % KI p-Wert
12014A						
Nalmefen	171	55,69 ± na	151	43,78 ± na	0,85	[0,76; 0,96]
Placebo	167	60,13 ± na	149	51,26 ± na		p = 0,0090
12023A						
Nalmefen	148	55,90 ± na	123	45,11 ± na	0,89	[0,77; 1,01]
Placebo	153	54,89 ± na	132	50,93 ± na		p = 0,0751
12013A						
Nalmefen	141	52,6 ± na	124	47,96 ± na	1,14	[0,89; 1,45]
Placebo	42	55,4 ± na	36	42,23 ± na		p = 0,3068
CPH-101-0801						
Nalmefen	96	78,68 ± na	78	66,64 ± na	0,82	[0,69; 0,99]
Placebo	70	84,67 ± na	57	80,82 ± na		p = 0,0356
Baseline Daten basieren auf FAS, OC KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo NMF: Nalmefen, PBO: Placebo, n: Anzahl der Patienten FAS: <i>Full Analysis Set</i> , MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measure</i> , OC: <i>Observed Cases</i> Quellen: 12014A, 12023A, 12013A – Lundbeck 2014a; CPH-101-0801 – Lundbeck 2013						

Tabelle 4-107: Ergebnisse für den Endpunkt Gammaglutamyltransferase (GGT) aus RCT für indirekten Vergleich (ITT) – 12 Wochen

Studie	Baseline n	Baseline Mittelwert (U/l) [§] ± SD	Studienende n	Studienende Mittelwert (U/l) [§] ± SD	Veränderung Mittelwert (U/l) [§] ± SD	Gruppenunter- schied (Effektgröße) [95% KI] p-Wert
Morris 2001 (NTX29) – 12 Wochen						
Naltrexon	38**	130 ± 221	38**	94 ± 33	na	p>0,05
Placebo	33**	242 ± 488	33**	152 ± 368		t-Test
Volpicelli 1997 (NTX59) – 12 Wochen						
Naltrexon	48	66,4 ± 69,0	48	45,1 ± 7,4*	na	0,52
Placebo	49	78,6 ± 97,7	49	66,2 ± 15,0*		F(1,57)=4,89 p=0,03 ANCOVA (Baseline Kovariate)
Naltrexondosierung 50 mg/Tag						
§ Units/liter, außer es ist anders angegeben						
*± SE						
** Completer-Population						
SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten; na: nicht angegeben; ANCOVA: Analysis of Covariance ITT: Intention-to-treat						

Die GGT-Baseline Werte zwischen den Behandlungsarmen Nalmefen und Placebo waren in allen vier Studien vergleichbar. In allen Studien verringerte sich nach 12 Wochen Behandlung der GGT-Wert sowohl in der Nalmefen-Gruppe als auch in der Placebo-Gruppe. In der Studie 12023A zeigte sich eine numerische Überlegenheit des Nalmefen-Armes gegenüber dem Placebo-Arm. In den Studien 12014A und CPH-101-0801 zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit des Nalmefen-Armes gegenüber dem Placebo-Arm nach 3-monatiger Behandlung.

Für Naltrexon konnten die Studien NTX29 und NTX59 berücksichtigt werden. Die GGT-Baseline Werte zwischen den Behandlungsarmen Naltrexon und Placebo waren in den Studien vergleichbar. In den Studien zeigte sich eine Abnahme der GGT-Werte sowohl in der Naltrexon- als auch in der Placebo-Gruppe. In der Studie NTX59 zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Naltrexon gegenüber Placebo hinsichtlich der Reduktion der GGT-Werte.

Ergebnisse der Meta-Analysen

Die Studien 12014A, 12023A, 12013A und CPH-101-0801 sind aufgrund des ähnlichen Studiendesigns und der ähnlichen Fragestellung vergleichbar. Es zeigt sich bei der Untersuchung der Heterogenität für den vorliegenden Endpunkt eine Heterogenität moderaten Ausmaßes ($I^2=35,5\%$; $p=0,199$). Die moderate Heterogenität wird vor allem durch die Studie 12013A verursacht, da in dieser Studie im Gegensatz zu den anderen Studien unter Placebo die GGT-Werte eine stärkere Reduktion zeigen als unter Nalmefen.

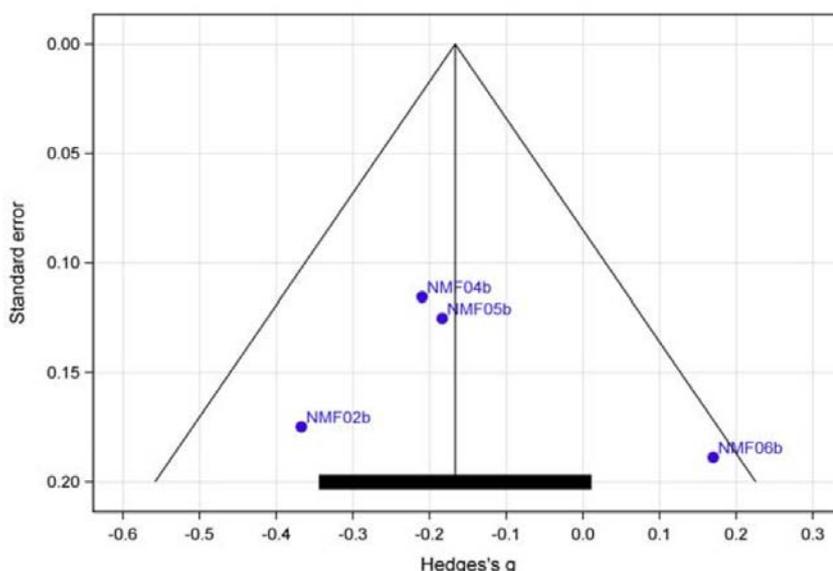


Abbildung 4-50: Funnel-Plot für den Endpunkt Gammaglutamyltransferase (GGT) aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Placebo ($I^2=35,5\%$, $p=0,199$) – 12 Wochen [NMF02b = CPH-101-0801; NMF04b = 12014A; NMF05b = 12023A; NMF06b = 12013A]

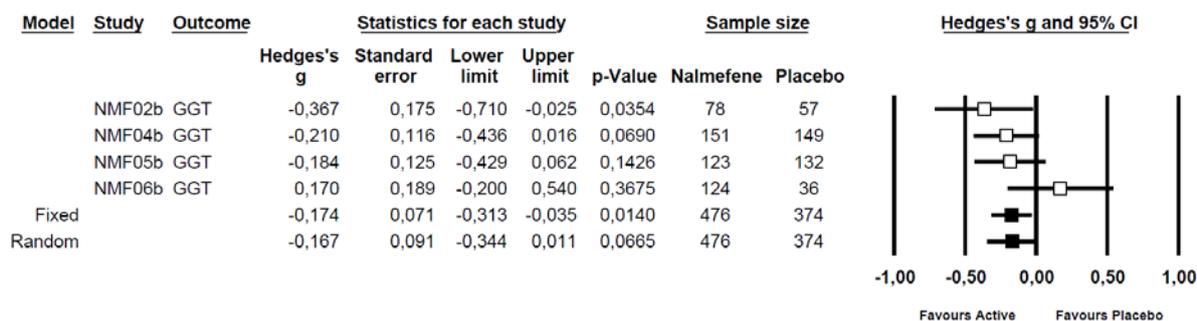


Abbildung 4-51: Meta-Analyse für den Endpunkt Gammaglutamyltransferase (GGT) aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Placebo ($I^2=35,5\%$, $p=0,199$) – 12 Wochen [NMF02b = CPH-101-0801; NMF04b = 12014A; NMF05b = 12023A; NMF06b = 12013A]

Der Gesamtschätzer (*Random Effect Model*) für den Endpunkt Gammaglutamyltransferase (GGT) zeigt nach 12 Wochen bei moderater Heterogenität der Datenlage einen numerischen Vorteil von Nalmefen gegenüber Placebo ($p=0,066$).

Die Naltrexon-Studien NTX29 und NTX59 sind aufgrund des ähnlichen Studiendesigns (bezüglich Patientenpopulation, Intervention, Kontrollgruppe, Studientyp) miteinander vergleichbar. Es liegt keine Heterogenität der Studienergebnisse vor ($I^2=0,0\%$; $p=0,395$).

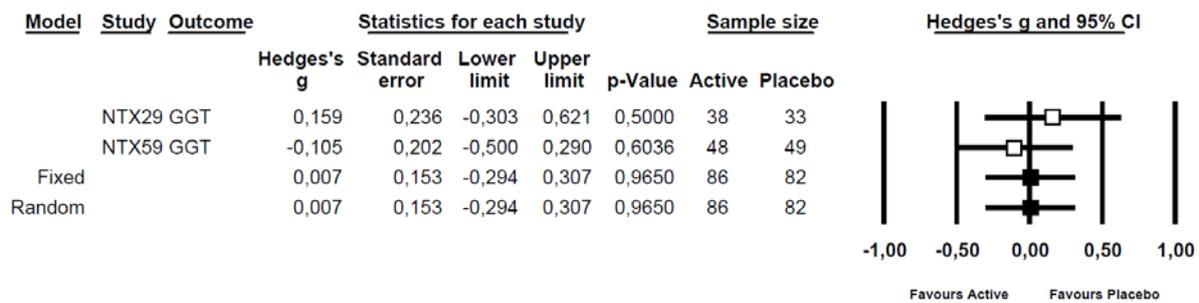


Abbildung 4-52: Meta-Analyse für den Endpunkt Gammaglutamyltransferase (GGT) aus den eingeschlossenen RCT von Naltrexon versus Placebo ($I^2=0,0\%$, $p=0,395$) – 12 Wochen

Der Gesamtschätzer (*Random Effect Model*) für den Endpunkt Gammaglutamyltransferase (GGT) zeigte bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Naltrexon und Placebo ($p=0,965$).

Ergebnis des Indirekten Vergleichs

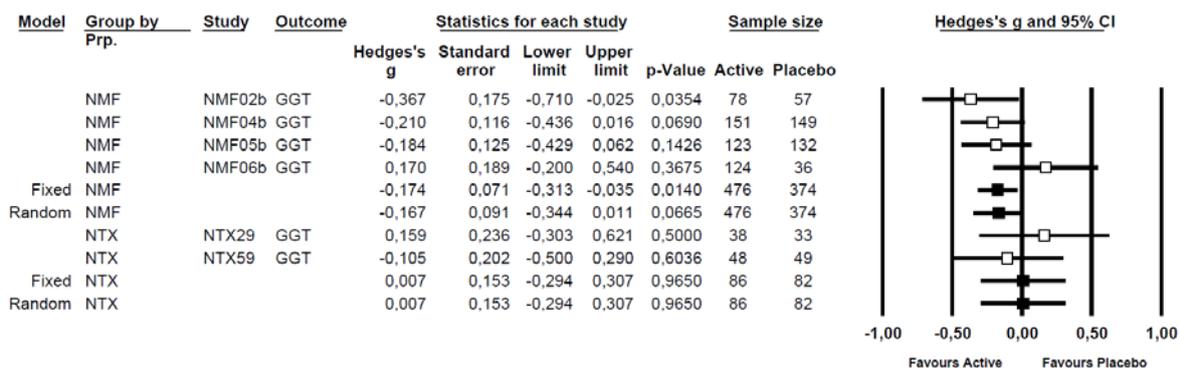


Abbildung 4-53: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Gammaglutamyltransferase (GGT) aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Naltrexon - 12 Wochen [NMF02b = CPH-101-0801; NMF04b = 12014A; NMF05b = 12023A; NMF06b = 12013A]

Tabelle 4-108: Ergebnis für den Endpunkt Gammaglutamyltransferase (GGT) aus dem indirekten Vergleich – 12 Wochen

Meta-Analyse	Effektstärke		Heterogenität	Indirekter Vergleich Nalmefen vs Naltrexon	
	Hedges' g ± SE	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Hedges' g [95 % KI]	p-Wert
Nalmefen vs Placebo	-0,167 ±0,091	p=0,066 [-0,344; 0,011]	35,5% p=0,199	-0,173 [-0,522; 0,176]	p=0,331
Naltrexon vs Placebo	0,007 ±0,153	p=0,965 [-0,294; 0,307]	0,0% p=0,395		

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall

Die Gesamtschätzer der relevanten Studien des Vergleiches Nalmefen versus Placebo bzw. des Vergleiches Naltrexon versus Placebo erreichte keine statistische Signifikanz. (Nalmefen: Hedges' g [95%-KI]: -0,167 [-0,344; 0,011]; p=0,066; Naltrexon: Hedges' g [95%-KI]: 0,07 [-0,294; 0,307]; p=0,965). Die Ergebnisse Naltrexon vs. Placebo sind homogen (I²=0,0%, p=0,395), wohingegen die Ergebnisse Nalmefen vs. Placebo eine moderate Heterogenität aufweisen (I²=35,5%, p=0,199). Diese moderate Heterogenität wird vor allem durch die Studie 12013A verursacht, da in dieser Studie im Gegensatz zu den anderen Studien unter Placebo die GGT-Werte eine stärkere Reduktion zeigen als unter Nalmefen. Der Vergleich der Gesamtschätzer Nalmefen versus Naltrexon zeigte bei teilweise moderater Heterogenität der Datenlage einen numerischen Vorteil von Nalmefen gegenüber Naltrexon (Hedges' g [95%-KI]: -0,173 [-0,522; 0,176]; p=0,331) für den Endpunkt Gammaglutamyltransferase. Nalmefen zeigt nach 12 Wochen Behandlung einen numerischen aber keinen statistisch signifikanten Vorteil bei der Veränderung der GGT-Werte gegenüber Naltrexon.

Die Studienergebnisse und somit auch die Ergebnisse des indirekten Vergleichs sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Zum einen sind die Patienteneigenschaften (Geschlecht, Alter) und der Patientenstatus (ambulant), der in den eingeschlossenen Studien untersuchten Patienten, vergleichbar mit dem deutschen Versorgungskontext. Zum anderen wurde sowohl in allen Nalmefen-Studien als auch in allen Naltrexon-Studien die Pharmakotherapie von einer psychosozialen Therapie begleitet, was dem Zulassungsstatus von Nalmefen in Deutschland entspricht.

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen Nalmefen und Naltrexon vor, weshalb eine Konsistenzprüfung entfällt.

4.3.2.1.3.1.5 Alaninaminotransferase (ALT) – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-109: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Verum Nalmefen		Placebo		Verum Naltrexon	
		24 Wochen	12 Wochen	24 Wochen	12 Wochen	24 Wochen	12 Wochen
Nalmefen							
4	12014A	•	•	•	•		
	12023A	•	•	•	•		
	12013A	•	•	•	•		
	CPH-101-810	•	•	•	•		
Naltrexon							
2	Balldin 2003 (NTX04)			•		•	
	Morris 2001 (NTX29)				•		•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

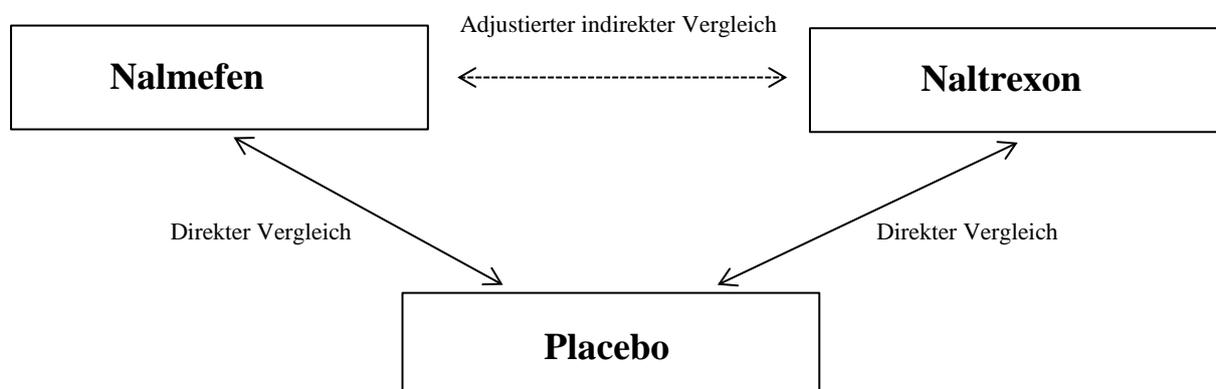


Abbildung 4-54: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Nalmefen und Naltrexon

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-110: Operationalisierung für den Endpunkt Alaninaminotransferase (ALT)

Studie	Operationalisierung
Nalmefen	
12014A	<p>ALT (<i>Alaninaminotransferase</i>)</p> <p>Die Bestimmung des biochemischen Markers ALT dient der Untersuchung der Leberfunktion bzw. der Feststellung von Leberfunktionsstörungen sowie als labordiagnostischen Mittel zur Überprüfung des Erfolgs eines reduzierten Alkoholkonsums.</p> <p>Die ALT-Plasmakonzentrationen wurden beim Screening (Woche -2/-1) sowie in Woche 12, 24 und 28 bestimmt.</p> <p>Log-transformierte ALT Werte wurden mittels MMRM-Model und OC analysiert.</p>
12023A	<p>ALT (<i>Alaninaminotransferase</i>)</p> <p>Die Bestimmung des biochemischen Markers ALT dient der Untersuchung der Leberfunktion bzw. der Feststellung von Leberfunktionsstörungen sowie als labordiagnostischen Mittel zur Überprüfung des Erfolgs eines reduzierten Alkoholkonsums.</p> <p>Die ALT-Plasmakonzentrationen wurden beim Screening (Woche -2/-1) sowie in Woche 12, 24 und 28 bestimmt.</p> <p>Log-transformierte ALT Werte wurden mittels MMRM-Model und OC analysiert.</p>
12013A	<p>ALT (<i>Alaninaminotransferase</i>)</p> <p>Die Bestimmung des biochemischen Markers ALT dient der Untersuchung der Leberfunktion bzw. der Feststellung von Leberfunktionsstörungen sowie als labordiagnostischen Mittel zur Überprüfung des Erfolgs eines reduzierten Alkoholkonsums.</p> <p>Die ALT-Plasmakonzentrationen wurden beim Screening (Woche -2/-1) sowie in Woche 12, 24, 36 und 52 bestimmt.</p> <p>Log-transformierte ALT Werte wurden mittels MMRM-Model und OC analysiert.</p>
CPH-101-801	<p>ALT (<i>Alaninaminotransferase</i>),</p> <p>Die Bestimmung des biochemischen Markers ALT dient der Untersuchung der Leberfunktion bzw. der Feststellung von Leberfunktionsstörungen sowie als labordiagnostischen Mittel zur Überprüfung des Erfolgs eines reduzierten Alkoholkonsums.</p> <p>Die ALT-Plasmakonzentrationen wurden beim Screening (Woche -2) sowie in Woche 12 und 28 bestimmt.</p> <p>Log-transformierte ALT Werte wurden mittels MMRM-Model und OC analysiert.</p>

Naltrexon	
Balldin 2003 (NTX04)	<p>ALT (<i>Alaninaminotransferase</i>)</p> <p>Die Bestimmung des biochemischen Markers ALT dient der Untersuchung der Leberfunktion bzw. der Feststellung von Leberfunktionsstörungen sowie als labordiagnostischen Mittel zur Überprüfung des Erfolgs eines reduzierten Alkoholkonsums.</p> <p>Die ALT Plasmakonzentration wurde zum Screening, zu Studienbeginn in Woche 0 sowie in Woche 12 und 24 bestimmt.</p> <p>Die Analyse der OC-Daten erfolgte mittels generalisiertem linearem Modell der repeated-measure ANOVA (2 Zeitpunkte) mit den Baselinewerten der Variablen als Kovariate.</p>
Morris 2001 (NTX29)	<p>ALT (<i>Alaninaminotransferase</i>)</p> <p>Die Bestimmung des biochemischen Markers ALT dient der Untersuchung der Leberfunktion bzw. der Feststellung von Leberfunktionsstörungen sowie als labordiagnostischen Mittel zur Überprüfung des Erfolgs eines reduzierten Alkoholkonsums.</p> <p>Die ALT Plasmakonzentration wurde zu Studienbeginn sowie nach zwölf Wochen bestimmt.</p> <p>Die Analyse erfolgte auf Basis der OC-Daten.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-111: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Alaninaminotransferase (ALT) in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nalmefen						
12014A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
12023A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
12013A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CPH-101-801	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Naltrexon						
Balldin 2003 (NTX04)	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
Morris 2001 (NTX29)	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

12014A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Alaninaminotransferase (ALT)“ der Studie 12014A wird als „niedrig“ bewertet.

12023A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Alaninaminotransferase (ALT)“ der Studie 12023A wird als „niedrig“ bewertet.

12013A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Alaninaminotransferase (ALT)“ der Studie 12013A wird als „niedrig“ bewertet.

CPH-101-0801

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Alaninaminotransferase (ALT)“ der Studie CPH-101-0801 wird als „niedrig“ bewertet.

Ballidin 2003 (NTX04)

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Alle Studienbeteiligten (Studienteilnehmer, wie auch das Studienpersonal) waren bezüglich der Pharmakotherapie verblindet. Bei der Analyse dieses Endpunktes wurden die beim letzten Studientermin vorhandenen Daten verwendet. Somit wurde bei der Analyse der Ergebnisse das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Es zeigen sich keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte. Die nicht adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips führt zu einer Hochstufung des Verzerrungspotenzials für diesen Endpunkt.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Alaninaminotransferase (ALT)“ der Studie NTX04 wird als „hoch“ bewertet.

Morris 2001 (NTX29)

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Alle Studienbeteiligten (Patienten, Studienpersonal) waren bezüglich der Zuordnung zur Pharmakotherapie verblindet. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips liegt für diesen Endpunkt nicht vor. Die Auswertung erfolgte auf Basis der *Completer*-Patienten (*Observed Cases*). Die damit verbundene nicht adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips führt zu einer Hochstufung des Verzerrungspotenzials. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte liegen nicht vor.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Alaninaminotransferase (ALT)“ der Studie NTX29 wird demnach als „hoch“ eingestuft.

Ergebnisse nach 24 Wochen Behandlung bzw. Studienende

Tabelle 4-112: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden - 24 Wochen

Anzahl Studien	Studie	Verum Nalmefen	Placebo	Verum Naltrexon
Nalmefen				
4	12014A	•	•	
	12023A	•	•	
	12013A	•	•	
	CPH-101-810	•	•	
Naltrexon				
1	Balldin 2003 (NTX04)		•	•

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Alaninaminotransferase (ALT) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Ergebnisse der Einzelstudien

Tabelle 4-113: Adjustierte Ergebnisse für den Endpunkt Alaninaminotransferase (ALT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, FAS, MMRM) – 24 Wochen

Studie	Baseline n	Baseline Mittelwert geometrisch [IU/L] ± SD	Woche 24 n	Woche 24 Mittelwert geometrisch [IU/L] ± SD	Ratio NMF vs. PBO	95 % KI p-Wert
12014A						
Nalmefen	171	29,36 ± na	87	24,71 ± na	0,83	[0,75; 0,93] p = 0,0011
Placebo	166	29,33 ± na	110	29,60 ± na		
12023A						
Nalmefen	148	29,32 ± na	100	26,84 ± na	0,85	[0,75; 0,96] p = 0,0100
Placebo	153	28,97 ± na	108	31,51 ± na		
12013A						
Nalmefen	141	31,82 ± na	102	25,79 ± na	0,96	[0,80; 1,15] p = 0,6551
Placebo	42	28,97 ± na	33	26,85 ± na		
CPH-101-0801*						
Nalmefen	96	38,67 ± na	61	36,49 ± na	0,82	[0,69; 0,98] p = 0,0276
Placebo	70	42,89 ± na	45	44,53 ± na		
Baseline Daten basieren auf FAS, OC KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo NMF: Nalmefen, PBO: Placebo, n: Anzahl der Patienten FAS: <i>Full Analysis Set</i> , MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measure</i> , OC: <i>Observed Cases</i> * Datenerhebung zu Therapieende in Woche 28 Quellen: 12014A, 12023A, 12013A – Lundbeck 2014a; CPH-101-0801 – Lundbeck 2013						

Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Endpunkt Alaninaminotransferase (ALT) aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT)

Studie	Baseline n	Baseline Mittelwert ($\mu\text{kat/L}$) [§] ± SD	Studienende n	Studienende Mittelwert ($\mu\text{kat/L}$) [§] ± SD	Veränderung Mittelwert ($\mu\text{kat/L}$) [§] ± SD	Gruppenunter- schied (Effektgröße) [95% KI] p-Wert
Balldin 2003 (NTX04) – 24 Wochen						
Naltrexon	31	0,83 ± 0,54	31	0,51 ± 0,20	na	na
Placebo	32	0,62 ± 0,45	32	0,59 ± 0,32		
Naltrexondosierung 50 mg/Tag [§] (oberer Laborgrenzwert 0,8 $\mu\text{kat/L}$) SD: Standardabweichung, KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten; na: nicht angegeben, ITT: Intention-to-treat						

In den vier Nalmefen-Studien waren die ALT-Baseline Werte zwischen den Behandlungsarmen Nalmefen und Placebo vergleichbar. In allen Nalmefen-Armen verbesserte sich nach 24 Wochen bzw 28 Wochen (CPH-101-801) Behandlung der ALT-Wert, während in allen Placebo-Armen außer in Studie 12013A die ALT-Werte anstiegen. In der Studie 12013A war der Nalmefen-Arm dem Placebo numerisch überlegen. In den Studien 12014A, 12023A und CPH-101-0801 zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit der Nalmefen-Behandlung gegenüber der Placebo-Behandlung.

In der relevanten Naltrexon-Studie NTX04 waren die ALT-Baseline Werte zwischen den Behandlungsarmen Naltrexon und Placebo vergleichbar. In der Studie waren die ALT-Werte zum Studienende sowohl unter Naltrexon als auch unter Placebo reduziert. Ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zwischen Naltrexon und Placebo wurde nicht berichtet.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnisse der Meta-Analyse

Die Studien 12014A, 12023A, 12013A und CPH-101-0801 sind aufgrund des ähnlichen Studiendesigns und der ähnlichen Fragestellung vergleichbar. Es liegt keine Heterogenität der Studienergebnisse vor ($p=0,591$; $I^2=0,0\%$). Die Studienergebnisse sind daher für eine metaanalytische Auswertung geeignet.

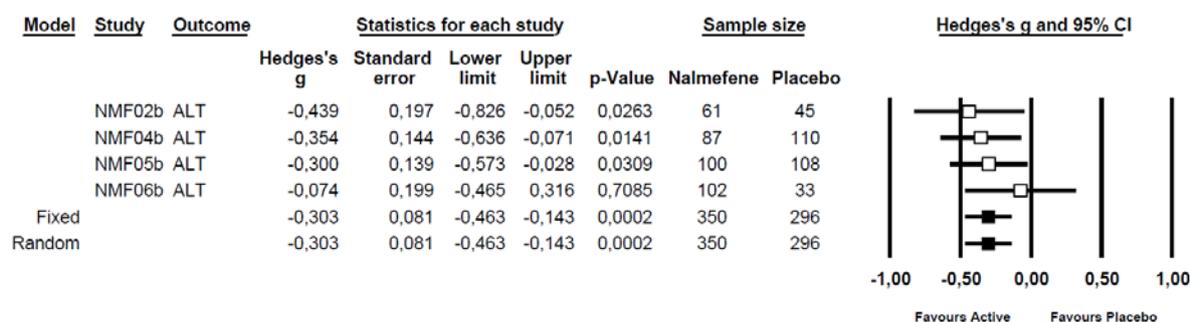


Abbildung 4-55: Meta-Analyse für den Endpunkt Alaninaminotransferase (ALT) aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Placebo ($I^2=0,0\%$, $p=0,591$) – 24 Wochen [NMF02b = CPH-101-0801; NMF04b = 12014A; NMF05b = 12023A; NMF06b = 12013A]

Der Gesamtschätzer (*Random Effect Model*) für den Endpunkt Alaninaminotransferase (ALT) zeigt bei homogener Datenlage nach 24 Wochen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Placebo ($p<0,001$).

Für Naltrexon ist nur die Studie NTX04 für den Endpunkt Alaninaminotransferase (ALT) zum Behandlungszeitraum 24 Wochen relevant. Die Berechnung des Effektschätzers des Vergleichs Naltrexon versus Placebo zeigte eine statistisch signifikante Überlegenheit von Naltrexon gegenüber Placebo ($p=0,010$).

Tabelle 4-115: Ergebnis für den Endpunkt Alaninaminotransferase (ALT) aus RCT für indirekten Vergleich

Studie	Endpunkt	Verum (n) / PBO (n)	Hedges' g	SE	95% KI	p-Wert
NTX04	ALT	31 / 32	-0,657	0,256	[-1,158; -0,156]	0,0102

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, NTX: Naltrexon, PBO: Placebo, n: Anzahl der Patienten, ALT: Alaninaminotransferase

Ergebnis des Indirekten Vergleichs

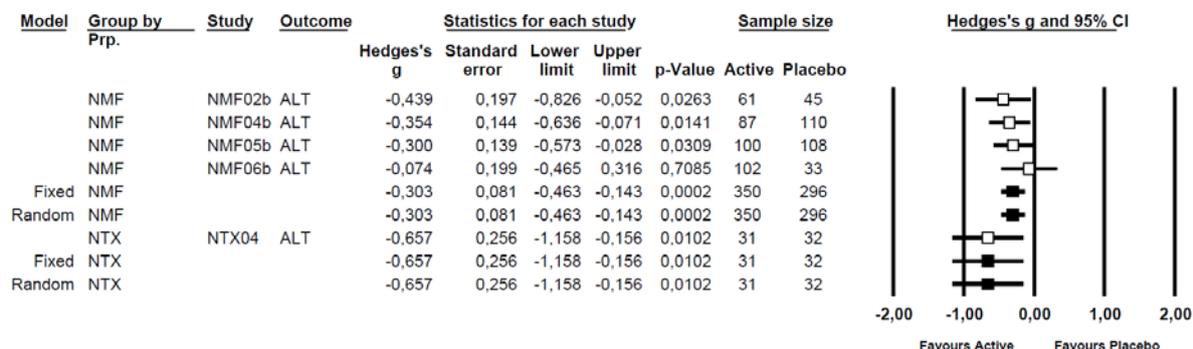


Abbildung 4-56: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Alaninaminotransferase (ALT) aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Naltrexon - 24 Wochen

Tabelle 4-116: Ergebnis für den Endpunkt Alaninaminotransferase (ALT) aus dem indirekten Vergleich – 24 Wochen

Meta-Analyse	Effektstärke		Heterogenität	Indirekter Vergleich Nalmefen vs Naltrexon	
	Hedges' g ± SE	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Hedges' g [95 % KI]	p-Wert
Nalmefen vs Placebo	-0,303 ±0,081	p<0,001 [-0,463; -0,143]	0,0% p=0,591	0,354 [-0,172; 0,880]	p=0,187
Naltrexon vs Placebo	-0,657 ±0,256	p=0,010 [-1,158; -0,156]	0,0% p=1,000		

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall

Der Gesamtschätzer der relevanten Studien des Vergleiches Nalmefen gegenüber Placebo zeigte eine statistisch signifikante Überlegenheit für Nalmefen (Hedges' g [95%-KI]: -0,303 [-0,463; -0,143]; p<0,001). Der Effektschätzer der relevanten Studie des Vergleiches Naltrexon gegenüber Placebo zeigte eine statistisch signifikante Überlegenheit für Naltrexon (Hedges' g [95%-KI]: -0,657 (-1,158; -0,156); p=0,010). Die Ergebnisse der paarweisen Analysen waren jeweils homogen (Nalmefen vs. Placebo I²=0,0%, p=0,591; Naltrexon vs. Placebo I²=0,0%, p=1,000). Der Vergleich der Gesamtschätzer Nalmefen versus Naltrexon zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Naltrexon und Nalmefen (Hedges' g [95%-KI]: 0,354 [-0,172; 0,880]; p=0,187) für den Endpunkt Alaninaminotransferase.

Nalmefen zeigt nach 24 Wochen Behandlung keinen statistisch signifikanten Unterschied bei der Veränderung der ALT-Werte gegenüber Naltrexon.

Die Studienergebnisse und somit auch die Ergebnisse des indirekten Vergleichs sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Zum einen sind die Patienteneigenschaften (Geschlecht, Alter) und der Patientenstatus (ambulant), der in den eingeschlossenen Studien untersuchten Patienten, vergleichbar mit dem deutschen Versorgungskontext. Zum anderen wurde sowohl in allen Nalmefen-Studien als auch in allen Naltrexon-Studien die Pharmakotherapie von einer psychosozialen Therapie begleitet, was dem Zulassungsstatus von Nalmefen in Deutschland entspricht.

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen Nalmefen und Naltrexon vor, weshalb eine Konsistenzprüfung entfällt.

Ergebnisse nach 12 Wochen Behandlung bzw. Studienende

Tabelle 4-117: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Verum Nalmefen	Placebo	Verum Naltrexon
Nalmefen				
4	12014A	•	•	
	12023A	•	•	
	12013A	•	•	
	CPH-101-810	•	•	
Naltrexon				
1	Morris 2001 (NTX29)		•	•

Ergebnisse der Einzelstudien

Tabelle 4-118: Adjustierte Ergebnisse für den Endpunkt Alaninaminotransferase (ALT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, FAS, MMRM) – 12 Wochen

Studie	Baseline n	Baseline Mittelwert geometrisch [IU/L] ± SD	Woche 12 n	Woche 12 Mittelwert geometrisch [IU/L] ± SD	Ratio NMF vs. PBO	95 % KI p-Wert
12014A						
Nalmefen	171	29,36 ± na	150	26,61 ± na	0,89	[0,81; 0,97]
Placebo	166	29,33 ± na	147	30,00 ± na		p = 0,0085
12023A						
Nalmefen	148	29,32 ± na	123	28,55 ± na	0,97	[0,85; 1,10]
Placebo	153	28,97 ± na	130	29,49 ± na		p = 0,6092
12013A						
Nalmefen	141	31,82 ± na	123	28,41 ± na	1,13	[0,94; 1,37]
Placebo	42	28,97 ± na	36	25,06 ± na		p = 0,1944
CPH-101-0801						
Nalmefen	96	38,67 ± na	78	36,69 ± na	0,91	[0,78; 1,07]
Placebo	70	42,89 ± na	57	40,29 ± na		p = 0,2509
Baseline Daten basieren auf FAS, OC KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo NMF: Nalmefen, PBO: Placebo, n: Anzahl der Patienten FAS: <i>Full Analysis Set</i> , MMRM: <i>Mixed Model Repeated Measure</i> , OC: <i>Observed Cases</i> Quellen: 12014A, 12023A, 12013A – Lundbeck 2014a; CPH-101-0801 – Lundbeck 2013						

Tabelle 4-119: Ergebnisse für den Endpunkt Alaninaminotransferase (ALT) aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT)

Studie	Baseline n	Baseline Mittelwert (U/l) [§] ± SD	Studienende n	Studienende Mittelwert (U/l) [§] ± SD	Veränderung Mittelwert (U/l) [§] ± SD	Gruppenunter- schied (Effektgröße) [95% KI] p-Wert
Morris 2001 (NTX29) – 12 Wochen						
Naltrexon	38**	50 ± 36	38**	34 ± 33	na	p>0,05
Placebo	33**	51 ± 37	33**	39 ± 22		t-Test
Naltrexondosierung 50 mg/Tag [§] Units/liter ** Completer-Population SD: Standardabweichung, KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten; na: nicht angegeben ITT: Intention-to-treat						

In den Nalmefen-Studien waren die ALT-Baseline Werte zwischen den Behandlungsarmen Nalmefen und Placebo vergleichbar. In den Nalmefen-Armen aller vier Studien sowie im Placebo-Arm der Studien 12013A und CPH-101-0801 verbesserte sich nach 12 Wochen Behandlung der ALT-Wert, während in den Placebo-Armen der Studien 12014A und 12023A die ALT-Werte anstiegen. Die Studie 12014A zeigte eine statistisch signifikante Überlegenheit der Nalmefen-Behandlung gegenüber der Placebo-Behandlung nach 12-wöchiger Behandlung. In den Studien 12014A und CPH-101-0801 zeigte sich ein numerischer Vorteil des Nalmefen-Armes gegenüber dem Placebo-Arm.

In der relevanten Naltrexon-Studie NTX29 waren die ALT-Baseline Werte zwischen den Behandlungsarmen Naltrexon und Placebo vergleichbar. In der Studie waren die ALT-Werte nach zwölf Wochen sowohl unter Naltrexon als auch unter Placebo reduziert. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Ergebnisse der Meta-Analysen

Die Studien 12014A, 12023A, 12013A und CPH-101-0801 sind aufgrund des ähnlichen Studiendesigns und der ähnlichen Fragestellung vergleichbar. Bei der Untersuchung der Heterogenität für den vorliegenden Endpunkt zeigte sich eine Heterogenität von wahrscheinlich unbedeutendem Ausmaß ($p=0,237$; $I^2=29,3\%$). Die Studienergebnisse sind daher für eine metaanalytische Auswertung geeignet.

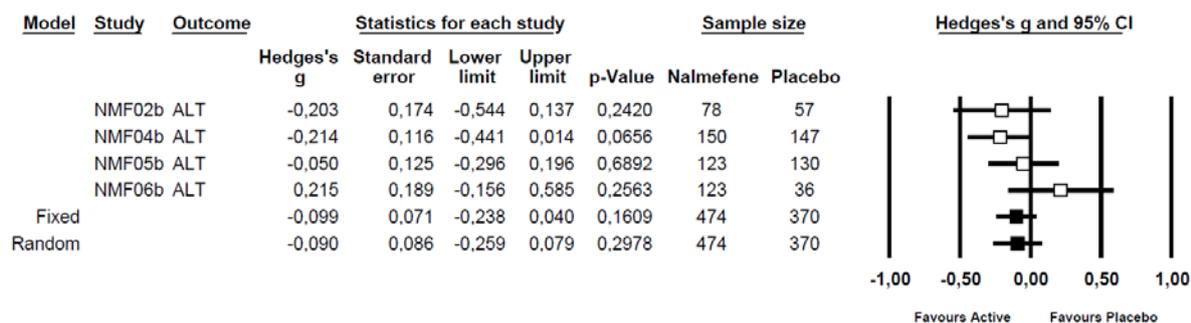


Abbildung 4-57: Meta-Analyse für den Endpunkt Alaninaminotransferase (ALT) aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Placebo ($I^2=29,3\%$, $p=0,237$) – 12 Wochen [NMF02b = CPH-101-0801; NMF04b = 12014A; NMF05b = 12023A; NMF06b = 12013A]

Der Gesamtschätzer (*Random Effect Model*) für den Endpunkt Alaninaminotransferase (ALT) zeigt bei homogener Datenlage nach 12 Wochen ein numerischer Vorteil von Nalmefen gegenüber Placebo ($p=0,298$).

Für Naltrexon ist nur eine Studie für den Endpunkt Alaninaminotransferase (ALT) zum Behandlungszeitraum 12 Wochen relevant. Die Berechnung des Effektschätzers des Vergleichs Naltrexon gegenüber Placebo zeigte keine statistische Signifikanz ($p=0,616$).

Tabelle 4-120: Ergebnis für den Endpunkt Alaninaminotransferase (ALT) aus RCT für indirekten Vergleich

Studie	Endpunkt	Verum (n) / PBO (n)	Hedges' g	SE	95% KI	p-Wert
NTX29	ALT	38 / 33	-0,118	0,236	[-0,580; 0,344]	0,6163

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, NTX: Naltrexon, PBO: Placebo, n: Anzahl der Patienten, ALT: Alaninaminotransferase

Ergebnis des Indirekten Vergleichs

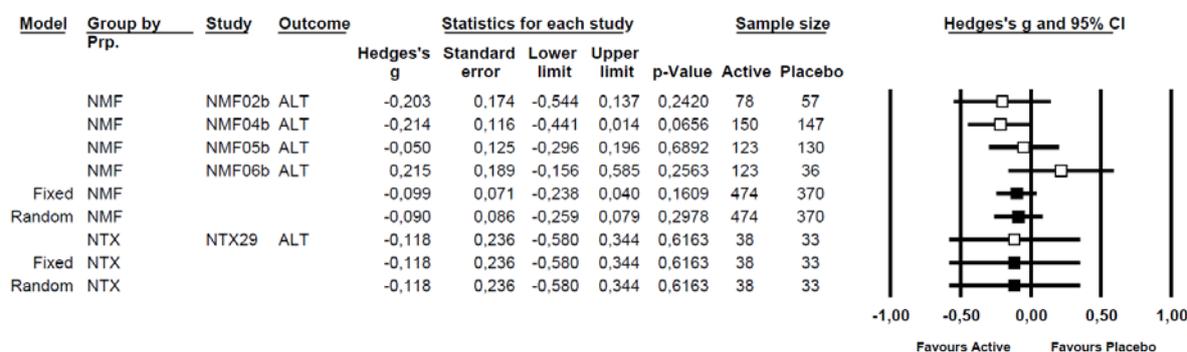


Abbildung 4-58: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Alaninaminotransferase (ALT) aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Naltrexon - 12 Wochen

Tabelle 4-121: Ergebnis für den Endpunkt Alaninaminotransferase (ALT) aus dem indirekten Vergleich – 12 Wochen

Meta-Analyse	Effektstärke		Heterogenität	Indirekter Vergleich Nalmefen vs Naltrexon	
	Hedges' g ± SE	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Hedges' g [95 % KI]	p-Wert
Nalmefen vs Placebo	-0,090 ±0,086	p=0,298 [-0,259; 0,079]	29,3% p=0,237	0,028 [-0,464; 0,520]	p=0,911
Naltrexon vs Placebo	-0,118 ±0,236	p=0,616 [-0,580; 0,344]	0,0% p=1,000		

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall

Sowohl der Gesamtschätzer der relevanten Studien des Vergleiches Nalmefen gegenüber Placebo als auch der Effektschätzer der relevanten Studie des Vergleiches Naltrexon gegenüber Placebo erreichten keine statistische Signifikanz (Nalmefen: Hedges' g [95%-KI]: -0,090 [-0,259; 0,079]; p=0,298) (Naltrexon: Hedges' g [95%-KI]: -0,118 [-0,580; 0,344]; p=0,616). Die Ergebnisse der paarweisen Vergleiche sind sowohl für Nalmefen vs. Placebo (I²=29,3%, p=0,237) als auch für Naltrexon vs. Placebo (I²=0,0%, p=1,000) homogen. Der Vergleich der Gesamtschätzer Nalmefen versus Naltrexon ergab bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Nalmefen und Naltrexon (Hedges' g [95%-KI]: 0,028 [-0,464; 0,520]; p=0,911) für den Endpunkt Alaninaminotransferase.

Nalmefen zeigt nach 12 Wochen Behandlung keinen statistisch signifikanten Unterschied bei der Veränderung der ALT-Werte gegenüber Naltrexon.

Die Studienergebnisse und somit auch die Ergebnisse des indirekten Vergleichs sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Zum einen sind die Patienteneigenschaften (Geschlecht, Alter) und der Patientenstatus (ambulant), der in den eingeschlossenen Studien untersuchten Patienten, vergleichbar mit dem deutschen Versorgungskontext. Zum anderen wurde sowohl in allen Nalmefen-Studien als auch in allen Naltrexon-Studien die Pharmakotherapie von einer psychosozialen Therapie begleitet, was dem Zulassungsstatus von Nalmefen in Deutschland entspricht.

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen Nalmefen und Naltrexon vor, weshalb eine Konsistenzprüfung entfällt.

4.3.2.1.3.1.6 Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT) – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-122: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Verum Nalmefen		Placebo		Verum Naltrexon	
		24 Wochen	12 Wochen	24 Wochen	12 Wochen	24 Wochen	12 Wochen
Nalmefen							
4	12014A	•	•	•	•		
	12023A	•	•	•	•		
	12013A	•	•	•	•		
	CPH-101-810	•	•	•	•		
Naltrexon							
1	Balldin 2003 (NTX04)			•		•	

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

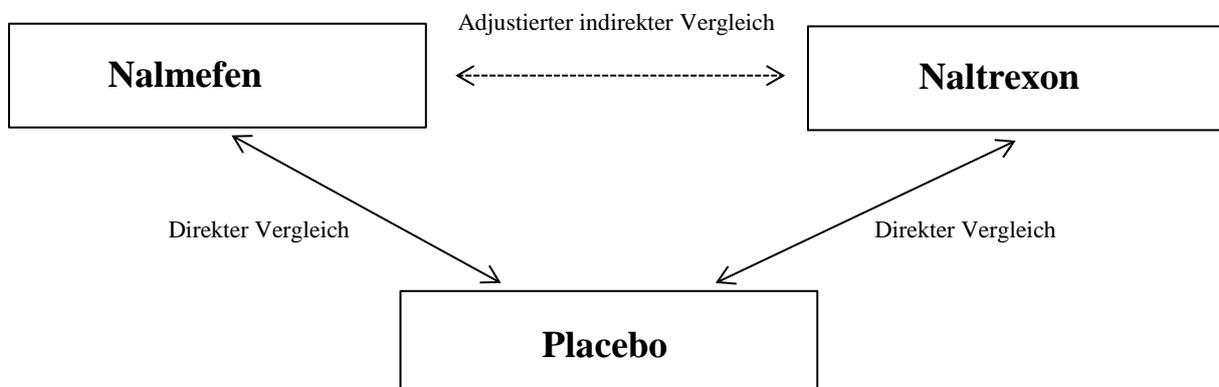


Abbildung 4-59: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Nalmefen und Naltrexon

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-123: Operationalisierung für den Endpunkt Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT)

Studie	Operationalisierung
Nalmefen	
12014A	<p>CDT (<i>Kohlenhydrat defizientes Transferrin</i>)</p> <p>Die Bestimmung des biochemischen Markers CDT ist ein spezifischer Labortest im Serum, der zur Diagnostik von chronischem Alkoholmissbrauch und zur Überwachung und Erfolgskontrolle einer Alkoholentzugstherapie verwendet wird.</p> <p>Die CDT-Konzentrationen wurden beim Screening (Woche -2/-1) sowie in Woche 12, 24 und 28 bestimmt.</p> <p>Die adjustierte Änderung der CDT-Werte im Vergleich zu Baseline 1 wurde mittels MMRM-Model und unter Verwendung der OC-Daten analysiert.</p>
12023A	<p>CDT (<i>Kohlenhydrat defizientes Transferrin</i>)</p> <p>Die Bestimmung des biochemischen Markers CDT ist ein spezifischer Labortest im Serum, der zur Diagnostik von chronischem Alkoholmissbrauch und zur Überwachung und Erfolgskontrolle einer Alkoholentzugstherapie verwendet wird.</p> <p>Die CDT-Konzentrationen wurden beim Screening (Woche -2/-1) sowie in Woche 12, 24 und 28 bestimmt.</p> <p>Die adjustierte Änderung der CDT-Werte im Vergleich zu Baseline 1 wurde mittels MMRM-Model und unter Verwendung der OC-Daten analysiert.</p>
12013A	<p>CDT (<i>Kohlenhydrat defizientes Transferrin</i>)</p> <p>Die Bestimmung des biochemischen Markers CDT ist ein spezifischer Labortest im Serum, der zur Diagnostik von chronischem Alkoholmissbrauch und zur Überwachung und Erfolgskontrolle einer Alkoholentzugstherapie verwendet wird.</p> <p>Die CDT-Konzentrationen wurden beim Screening (Woche -2/-1) sowie in Woche 12, 24, 36 und 52 bestimmt.</p> <p>Die adjustierte Änderung der CDT-Werte im Vergleich zu Baseline 1 wurde mittels MMRM-Model und unter Verwendung der OC-Daten analysiert.</p>
CPH-101-801	<p>CDT (<i>Kohlenhydrat defizientes Transferrin</i>)</p> <p>Die Bestimmung des biochemischen Markers CDT ist ein spezifischer Labortest im Serum, der zur Diagnostik von chronischem Alkoholmissbrauch und zur Überwachung und Erfolgskontrolle einer Alkoholentzugstherapie verwendet wird.</p> <p>Die CDT-Konzentrationen wurden beim Screening (Woche -2) sowie in Woche 12 und 28 bestimmt.</p> <p>Die adjustierte Änderung der CDT-Werte im Vergleich zu Baseline wurde mittels MMRM-Model und unter Verwendung der OC-Daten analysiert.</p>

Naltrexon	
Balldin 2003 (NTX04)	<p>CDT (<i>Kohlenhydrat defizientes Transferrin</i>)</p> <p>Die Bestimmung des biochemischen Markers CDT ist ein spezifischer Labortest im Serum, der zur Diagnostik von chronischem Alkoholmissbrauch und zur Überwachung und Erfolgskontrolle einer Alkoholentzugstherapie verwendet wird.</p> <p>Die CDT-Konzentration wurde bei jeder Studiensiste bestimmt.</p> <p>Die Analyse der OC-Daten erfolgte mittels generalisiertem linearem Modell der repeated-measure ANOVA (6 Zeitpunkte entsprechend dem jeweiligen Behandlungsmonat) mit den Baselinewerten als Kovariate.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-124: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT) in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nalmefen						
12014A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
12023A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
12013A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CPH-101-801	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Naltrexon						
Balldin 2003 (NTX04)	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

12014A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei

denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT)“ der Studie 12014A wird als „niedrig“ bewertet.

12023A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT)“ der Studie 12023A wird als „niedrig“ bewertet.

12013A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT)“ der Studie 12013A wird als „niedrig“ bewertet.

CPH-101-0801

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*).

Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT)“ der Studie CPH-101-0801 wird als „niedrig“ bewertet.

Ballidin 2003 (NTX04)

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Alle Studienbeteiligten (Studienteilnehmer, wie auch das Studienpersonal) waren bezüglich der Pharmakotherapie verblindet. Bei der Analyse dieses Endpunktes wurden die beim letzten Studientermin vorhandenen Daten verwendet. Somit wurde bei der Analyse der Ergebnisse das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Es zeigen sich keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte. Die nicht adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips führt zu einer Hochstufung des Verzerrungspotenzials für diesen Endpunkt.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT)“ der Studie NTX04 wird als „hoch“ bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Biomarker Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Ergebnisse der Einzelstudien

Tabelle 4-125: Ergebnisse für den Endpunkt Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, FAS, MMRM) – 24 Wochen

Studie	Baseline n	Baseline Mittelwert %CDT- Wert	Woche 24 n	Woche 24 Mittelwert %CDT- Wert ± SE	Adjustierte Änderung in Woche 24 zu Baseline Mittelwert %CDT- Wert ± SE	Änderung %CDT-Wert Differenz NMF vs. PBO ± SE [95 % KI] p-Wert
12014A						
Nalmefen	170	2,75 ± 1,65	85	2,4 ± 1,4	-0,15 ± 0,13	-0,11 ± 0,13
Placebo	166	2,57 ± 1,34	111	2,6 ± 1,6	-0,03 ± 0,12	[-0,36; 0,13] p = 0,3630
12023A						
Nalmefen	138	2,94 ± 1,75	93	2,7 ± 1,4	-0,24 ± 0,12	-0,28 ± 0,16
Placebo	150	2,64 ± 1,46	101	3,0 ± 1,7	0,04 ± 0,13	[-0,59; 0,03] p = 0,0734
12013A						
Nalmefen	141	2,87 ± 1,75	101	2,4 ± 1,1	-0,31 ± 0,13	-0,23 ± 0,22 [-
Placebo	41	2,99 ± 1,89	33	2,8 ± 2,3	-0,08 ± 0,21	0,67; 0,21] p = 0,3034
CPH-101-0801*						
Nalmefen	95	3,44 ± 1,91	61	3,3 ± 2,4	-0,27 ± 0,19	-0,13 ± 0,27 [-
Placebo	70	3,87 ± 1,91	45	3,7 ± 2,6	-0,14 ± 0,21	0,66; 0,41] p = 0,6386
Baseline Daten basieren auf FAS, OC SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo NMF: Nalmefen, PBO: Placebo, n: Anzahl der Patienten FAS: Full Analysis Set, MMRM: Mixed Model Repeated Measure, OC: Observed Cases * Datenerhebung zu Therapieende in Woche 28 Quellen: 12014A, 12023A, 12013A – Lundbeck 2014a, Lundbeck 2014e; CPH-101-0801 – Lundbeck 2013, Lundbeck 2014e						

Tabelle 4-126: Ergebnisse für den Endpunkt Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT) aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT)

Studie	Baseline n	Baseline Mittelwert (U/I) ± SD	Studienende n	Studienende Mittelwert (U/I) ± SD	Veränderung Mittelwert (U/I) ± SD	Gruppenunter- schied (Effektgröße) [95% KI] p-Wert
Balldin 2003 (NTX04) – 24 Wochen						
Naltrexon	31	26,5 ± 17,6	31	23,3 ± 13,8	na	na
Placebo	32	24,1 ± 12,0	32	26,0 ± 12,1		
Naltrexondosierung 50 mg/Tag SD: Standardabweichung, KI: Konfidenzintervall, p-Wert im Vergleich zu Placebo, n: Anzahl der Patienten; na: nicht angegeben; ITT: Intention-to-treat						

In den vier Nalmefen-Studien waren die CDT-Baseline Werte zwischen den Behandlungsarmen Nalmefen und Placebo vergleichbar. In den Studien 12014A, 12013A und CPH-101-0801 verringerte sich nach 24 Wochen bzw. 28 Wochen (CPH-101-801) Behandlung der CDT-Wert sowohl in der Nalmefen-Gruppe als auch in der Placebo-Gruppe. In der Studien 12023A verringerte sich der CDT-Wert in der Nalmefen-Gruppe nach 24-wöchiger Behandlung, wohingegen er in der Placebo-Gruppe anstieg. In allen vier Studien zeigte sich ein numerischer Vorteil von Nalmefen versus Placebo.

In der relevanten Naltrexon-Studie NTX04 waren die CDT-Baseline Werte zwischen den Behandlungsarmen Naltrexon und Placebo vergleichbar. In der Studie waren die CDT-Werte nach 24 Wochen unter Naltrexon reduziert und unter Placebo leicht erhöht. Der Gruppenunterschied zwischen Naltrexon und Placebo wurde in der Publikation nicht angegeben.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnisse der Meta-Analysen

Die Studien 12014A, 12023A, 12013A und CPH-101-0801 sind aufgrund des ähnlichen Studiendesigns und der ähnlichen Fragestellung vergleichbar. Es liegt keine Heterogenität der Studienergebnisse vor ($p=0,913$; $I^2=0,0\%$). Die Studienergebnisse sind daher für eine metaanalytische Auswertung geeignet.

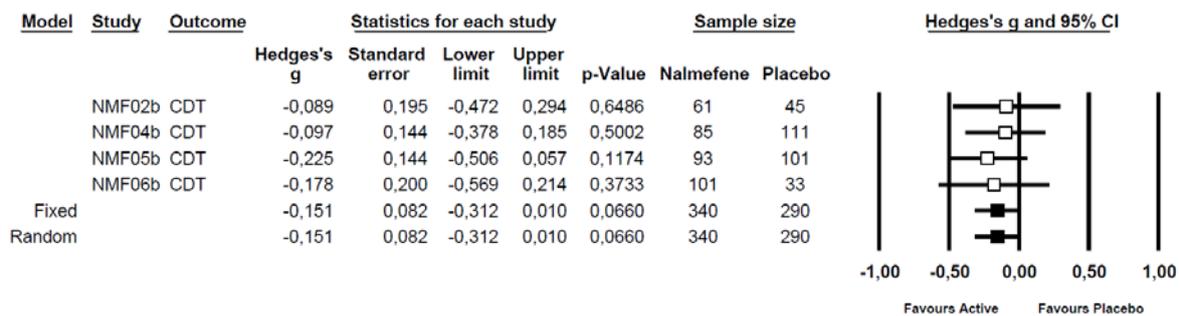


Abbildung 4-60: Meta-Analyse für den Endpunkt Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT) aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Placebo ($I^2=0,0\%$, $p=0,913$) – 24 Wochen

[NMF02b = CPH-101-0801; NMF04b = 12014A; NMF05b = 12023A; NMF06b = 12013A]

Der Gesamtschätzer (Random Effect Model) für den Endpunkt Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT) zeigt nach 24 Wochen ein numerischer Vorteil von Nalmefen gegenüber Placebo ($p=0,066$).

Für Naltrexon ist nur eine Studie (NTX04) für den Endpunkt Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT) relevant. Die Berechnung des Effektschätzers des Vergleichs Naltrexon gegenüber Placebo zeigte keine statistische Signifikanz ($p=0,156$).

Tabelle 4-127: Ergebnis für den Endpunkt Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT) aus RCT für indirekten Vergleich

Studie	Endpunkt	Verum (n) / PBO (n)	Hedges' g	SE	95% KI	p-Wert
NTX04	CDT	31 / 32	-0,356	0,2516	[-0,848; 0,136]	0,1561

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall, NTX: Naltrexon, PBO: Placebo, n: Anzahl der Patienten, CDT: Kohlenhydrat defizientes Transferrin

Ergebnis des indirekten Vergleichs

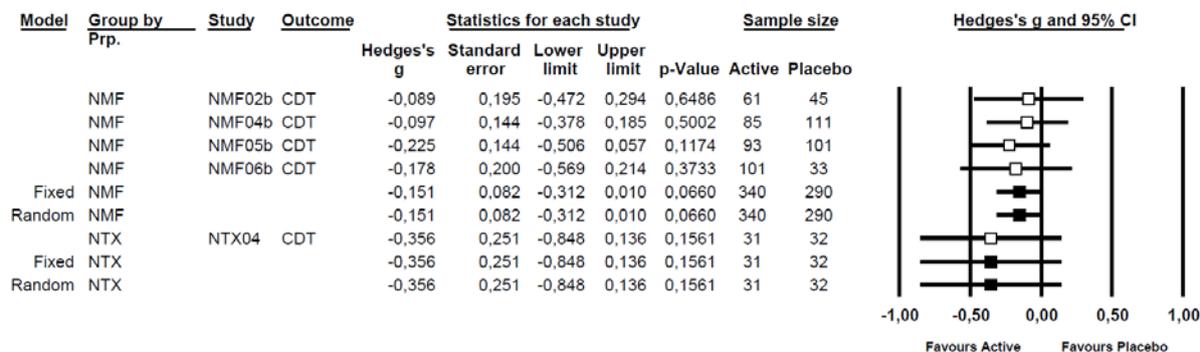


Abbildung 4-61: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT) aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Naltrexon - 24 Wochen

Tabelle 4-128: Ergebnis für den Endpunkt Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT) aus dem indirekten Vergleich – 24 Wochen

Meta-Analyse	Effektstärke		Heterogenität	Indirekter Vergleich Nalmefen vs Naltrexon	
	Hedges' g ± SE	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Hedges' g [95 % KI]	p-Wert
Nalmefen vs Placebo	-0,151 ±0,082	p=0,066 [-0,312; 0,010]	0,0% p=0,913	0,205 [-0,313; 0,722]	p=0,438
Naltrexon vs Placebo	-0,356 ±0,251	p=0,156 [-0,848; 0,136]	0,0% p=1,000		

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall

Sowohl der Gesamtschätzer der relevanten Studien des Vergleiches Nalmefen gegenüber Placebo als auch der Effektschätzer der relevanten Studie des Vergleiches Naltrexon gegenüber Placebo erreichten keine statistische Signifikanz (Nalmefen: Hedges' g [95%-KI]: -0,151 [-0,312; 0,010]; p=0,066), (Naltrexon: Hedges' g [95%-KI]: -0,356 [-0,848; 0,136]; p=0,156). Die Ergebnisse der paarweisen Vergleiche sind homogen (Nalmefen I²=0,0%, p=0,818; Naltrexon I²=0,0%, p=1,000). Der Vergleich der Gesamtschätzer Nalmefen versus Naltrexon ergab einen numerischen Vorteil von Naltrexon gegenüber Nalmefen (Hedges' g [95%-KI]: 0,205 [-0,313; 0,722]; p=0,438) für den Endpunkt Kohlenhydrat defizientes Transferrin.

Naltrexon zeigt nach 24 Wochen Behandlung eine numerisch stärkere Reduktion der CDT-Werte als Nalmefen.

Die Studienergebnisse und somit auch die Ergebnisse des indirekten Vergleichs sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Zum einen sind die Patienteneigenschaften (Geschlecht, Alter) und der Patientenstatus (ambulant), der in den eingeschlossenen Studien untersuchten Patienten, vergleichbar mit dem deutschen Versorgungskontext. Zum anderen wurde sowohl in allen Nalmefen-Studien als auch in allen Naltrexon-Studien die Pharmakotherapie von einer psychosozialen Therapie begleitet, was dem Zulassungsstatus von Nalmefen in Deutschland entspricht.

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen Nalmefen und Naltrexon vor, weshalb eine Konsistenzprüfung entfällt.

Ergebnisse nach 12 Wochen Behandlung bzw. Studienende

Ein indirekter Vergleich für den Endpunkt Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT) für den Behandlungszeitraum von 12 Wochen kann nicht durchgeführt werden, da für den Vergleich Naltrexon vs. Placebo keine relevanten Daten vorlagen.

4.3.2.1.3.1.7 Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-129: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden*

Anzahl Studien	Studie	Verum Nalmefen	Placebo	Verum Naltrexon
Nalmefen				
4	12014A	•	•	
	12023A	•	•	
	12013A	•	•	
	CPH-101-801	•	•	
Naltrexon				
3	Balldin 2003 (NTX04)		•	•
	O'Malley 2003 (NTX33)		•	•
	O'Malley 2008 (NTX51)		•	•
* Die Auswertung des Endpunktes Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse erfolgt für den Behandlungszeitraum von 24 Wochen, da für den Behandlungszeitraum von 12 Wochen keine relevanten Daten für den Vergleich Nalmefen vs. Placebo vorlagen.				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

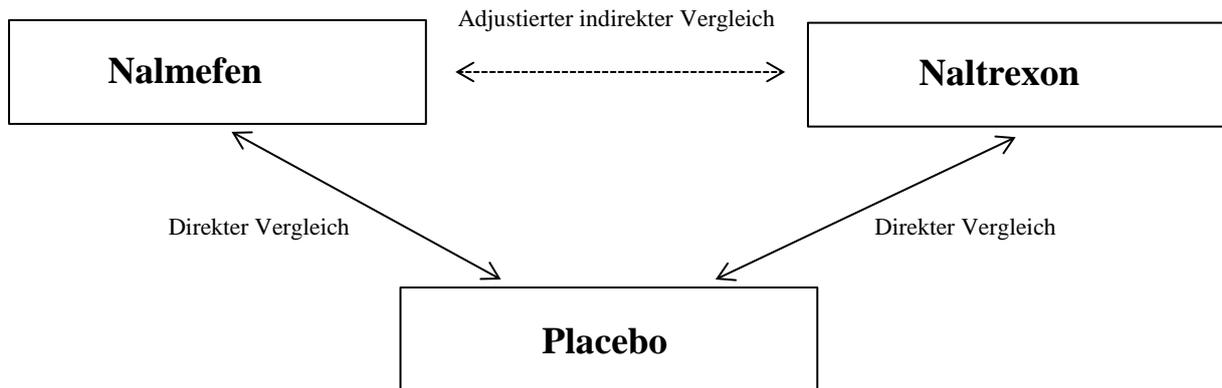


Abbildung 4-62: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Nalmefen und Naltrexon

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-130: Operationalisierung für den Endpunkt Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

Studie	Operationalisierung
Nalmefen	
12014A	<p>Ein unerwünschtes Ereignis ist jedes unerwünschtes medizinisches Ereignis, das innerhalb einer klinischen Studie auftritt und welches nicht unbedingt in einen kausalen Zusammenhang zu der Behandlung innerhalb der klinischen Studie steht.</p> <p>Es wurde zwischen unerwünschten Ereignissen, die vor Medikationsbeginn (<i>pre-treatment adverse event</i>) auftraten und zwischen unerwünschten Ereignissen, die nach der Einnahme der ersten Medikation oder am gleichen Tag der ersten Medikationseinnahme aufgetreten sind (<i>treatment-emergent adverse event</i>, TEAE), unterschieden.</p> <p>TEAEs, die vom selben Patienten mehr als einmal berichtet wurden, wurden nur einmal pro Periode gezählt und dabei wurde die maximale berichtete Intensität verwendet.</p> <p>Die Kodierung erfolgte durch Anwendung des geringsten Levels gemäß MedDRA Version 13.0.</p>
12023A	<p>Ein unerwünschtes Ereignis ist jedes unerwünschtes medizinisches Ereignis, das innerhalb einer klinischen Studie auftritt und welches nicht unbedingt in einen kausalen Zusammenhang zu der Behandlung innerhalb der klinischen Studie steht.</p> <p>Es wurde zwischen unerwünschten Ereignissen, die vor Medikationsbeginn (<i>pre-treatment adverse event</i>) auftraten und zwischen unerwünschten Ereignissen, die nach der Einnahme der ersten Medikation oder am gleichen Tag der ersten Medikationseinnahme aufgetreten sind (<i>treatment-emergent adverse event</i>, TEAE), unterschieden.</p> <p>TEAEs, die vom selben Patienten mehr als einmal berichtet wurden, wurden nur einmal pro Periode gezählt und dabei wurde die maximale berichtete Intensität verwendet.</p> <p>Die Kodierung erfolgte durch Anwendung des geringsten Levels gemäß MedDRA Version 13.0.</p>
12013A	<p>Ein unerwünschtes Ereignis ist jedes unerwünschtes medizinisches Ereignis, das innerhalb einer klinischen Studie auftritt und welches nicht unbedingt in einen kausalen Zusammenhang zu der Behandlung innerhalb der klinischen Studie steht.</p> <p>Es wurde zwischen unerwünschten Ereignissen, die vor Medikationsbeginn (<i>pre-treatment adverse event</i>) auftraten und zwischen unerwünschten Ereignissen, die nach der Einnahme der ersten Medikation oder am gleichen Tag der ersten Medikationseinnahme aufgetreten sind (<i>treatment-emergent adverse event</i>, TEAE), unterschieden.</p> <p>TEAEs welche am Tag der Visite 17 auftraten wurden der MTP (<i>main treatment period</i>) zugeordnet.</p> <p>TEAEs, die vom selben Patienten mehr als einmal berichtet wurden, wurden nur einmal pro Periode gezählt und dabei wurde die maximale berichtete Intensität verwendet.</p> <p>Die Kodierung erfolgte durch Anwendung des geringsten Levels gemäß MedDRA Version 13.0.</p>
CPH-101-801	<p>Ein unerwünschtes Ereignis ist jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das innerhalb einer klinischen Studie auftritt und welches nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang zu der Behandlung innerhalb der klinischen Studie steht.</p> <p>Es wurde zwischen unerwünschten Ereignissen, die vor Medikationsbeginn (<i>pre-treatment adverse event</i>) auftraten und zwischen unerwünschten Ereignissen, die nach der Einnahme der ersten Medikation oder am gleichen Tag der ersten Medikationseinnahme aufgetreten sind (<i>treatment-emergent adverse event</i>, TEAE), unterschieden.</p> <p>Die Kodierung erfolgte durch Anwendung des geringsten Levels gemäß MedDRA Version 13.0.</p>

Naltrexon	
Balldin 2003 (NTX04)	<p>Die vorzeitige Beendigung der Studie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses wurde erfasst. Ein unerwünschtes Ereignis ist jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das innerhalb einer klinischen Studie auftritt und welches nicht unbedingt in einen kausalen Zusammenhang zu der Behandlung innerhalb der klinischen Studie steht.</p> <p>Die Studienteilnehmer wurden bei jeder Studienvisite (Woche 0-12 2-wöchentlich; Woche 12-24 4-wöchentlich) über nicht-leitende Fragen zu ihrem Befinden, körperlichen Beschwerden und ungewöhnlichen Vorkommnissen befragt. Beobachtete und berichtete Ereignisse wurden in <i>Case Report Forms</i> dokumentiert.</p>
O'Malley 2003 (NTX33)	<p>Die vorzeitige Beendigung der Studie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses wurde erfasst. Ein unerwünschtes Ereignis ist jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das innerhalb einer klinischen Studie auftritt und welches nicht unbedingt in einen kausalen Zusammenhang zu der Behandlung innerhalb der klinischen Studie steht.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden bei allen Studienvisiten (Woche 0-4 2-wöchentlich, danach 4-wöchentlich) mittels SAFTEE GI (<i>Systematic Assessment for Treatment Emergent Events-General Inquiry</i>, Levine et al. 1986) erfasst.</p>
O'Malley 2008 (NTX51)	<p>Die vorzeitige Beendigung der Studie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses wurde erfasst. Ein unerwünschtes Ereignis ist jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das innerhalb einer klinischen Studie auftritt und welches nicht unbedingt in einen kausalen Zusammenhang zu der Behandlung innerhalb der klinischen Studie steht.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden während jeder Studienvisite (Woche 0-4 wöchentlich, Woche 5-8 2-wöchentlich, danach monatlich) durch Krankenschwestern oder ärztliche Assistenten erfasst.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-131: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nalmefen						
12014A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
12023A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
12013A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CPH-101-801	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Naltrexon						
Balldin 2003						
NTX04	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
O'Malley 2003						
NTX33	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
O'Malley 2008						
NTX51	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

12014A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ der Studie 12014A wird insgesamt mit „niedrig“ eingestuft.

12023A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten

eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ der Studie 12023A wird insgesamt mit „niedrig“ eingestuft.

12013A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ der Studie 12013A wird insgesamt mit „niedrig“ eingestuft.

CPH-101-0801

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ der Studie CPH-101-0801 wird insgesamt mit „niedrig“ eingestuft.

Baldin 2003 (NTX04)

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Alle Studienbeteiligten (die Patienten, wie auch das Studienpersonal) waren bezüglich Pharmakotherapie verblindet. Bei der Datenanalyse dieses Endpunkts wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Es zeigen sich keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ der Studie NTX04 wird als „niedrig“ eingestuft.

O'Malley 2003 (NTX33)

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, die Teil 2 einer Studiensequenz aus drei miteinander verknüpften, randomisierten Studien ist, die in der Quelle beschrieben werden. Sowohl Patient als auch Studienpersonal waren gegenüber der Pharmakotherapie verblindet. In die doppelblinde Studie 2 wurden die Responder der Studie 1 (unverblindete Naltrexon-Behandlung) eingeschlossen und randomisiert auf die Behandlung Naltrexon oder Placebo. Die Auswertungen der in den indirekten Vergleich einfließenden Studie 2 basieren daher ausschließlich auf Patienten, die an Baseline bereits eine 12-wöchige Therapie mit Naltrexon erhalten hatten, eine Response auf Naltrexon zeigten und die einer Weiterbehandlung in der Studie 2 zugestimmt haben. Da die Patienten in Studie 1 bereits 12 Wochen gegenüber Naltrexon exponiert waren und nicht aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Therapie vorzeitig beendet haben, kann eine relevante Verzerrung des Ergebnisses dieses Endpunkts bei der Bewertung nicht ausgeschlossen werden. Dies führt zu einer Hochstufung des Verzerrungspotenzials für diesen Endpunkt.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ der Studie NTX33 wird demnach als „hoch“ eingestuft.

O'Malley 2008 (NTX51)

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Studienpersonal) waren bezüglich der Zuordnung zur Pharmakotherapie verblindet. Die Datenanalyse wurde nach dem ITT-Prinzip durchgeführt. Die Berichterstattung erfolgte für diesen Endpunkt ergebnisunabhängig. Es zeigen sich keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ der Studie NTX51 wird insgesamt mit „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse gesamt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Ergebnisse der Einzelstudien

Tabelle 4-132: Ergebnisse für den Endpunkt Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, APTS)

Studie	Baseline n	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse n (%)	Relatives Risiko [95% KI] p-Wert
12014A			3,30
Nalmefen	179	49 (27,4)	[1,90; 5,76]
Placebo	169	14 (8,3)	p<0,0001
12023A			0,78
Nalmefen	152	9 (5,9)	[0,34; 1,80]
Placebo	158	12 (7,6)	p=0,6536
12013A			na
Nalmefen	144	20 (13,9)	
Placebo	42	0 (0,0)	
CPH-101-801			6,10
Nalmefen	99	17 (17,2)	[1,45; 25,55]
Placebo	71	2 (2,8)	p=0,0028
n: Anzahl der Patienten UE: Unerwünschte Ereignisse *APTS: <i>All Patients Treated Set</i> Quelle: Lundbeck 2014e			

Tabelle 4-133: Ergebnisse für den Endpunkt Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT)

Studie	Baseline n	Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse n (%)	Relatives Risiko [95% KI] p-Wert
Balldin 2003 (NTX04) 6 Monate			
Naltrexon	31	0 (0)	na
Placebo	32	0 (0)	
O'Malley 2003 (NTX33) 24 Wochen			
Naltrexon	26	2 (7,69)	na
Placebo	27	0 (0)	
O'Malley 2008 (NTX51) 16 Wochen			
Naltrexon [§]	34	1 (2,94)	na
Placebo	34	1 (2,94)	
Naltrexondosierung 50 mg/Tag			
[§] Naltrexon in der ersten Woche auftitriert: Tag 1:12,5 mg; Tag 2-3: 25 mg/Tag; danach 50 mg/Tag			

In den Studien 12014A, 12013A und CPH-101-0801 beendeten in der Nalmefen-Gruppe mehr Patienten die Studie aufgrund von unerwünschten Ereignissen vorzeitig als in der Placebo-Gruppe. In der Studie 12023A war die Studienabbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen in der Placebo-Gruppe höher als in der Nalmefen-Gruppe.

In der Studie NTX04 gab es in keinem der Behandlungsarme Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse. In der Studie NTX51 war die Studienabbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen in beiden Behandlungsarmen gleich. In der Studie NTX33 war die Studienabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse unter Naltrexon höher als unter Placebo. In keiner der Publikationen wurden Aussagen zur statistischen Signifikanz dieses Ergebnisses getroffen.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnisse der Meta-Analysen

Es werden die Ergebnisse zum Relativen Risiko dargestellt. Ergebnisse zum Odds Ratio und zur Risikodifferenz sind im Bericht des indirekten Vergleiches dargestellt (Schnitker/Schnitker 2014c).

Die Nalmefen-Studien 12014A, 12023A, 12013A und CPH-101-0801 sind aufgrund des ähnlichen Studiendesigns und der ähnlichen Fragestellung vergleichbar. Allerdings zeigt sich bei der Auswertung des vorliegenden Endpunktes eine Heterogenität substantiellen Ausmaßes ($I^2=73,1\%$; $p=0,011$). Die substantielle Heterogenität wird durch geringe Studienabbruchraten aufgrund von unerwünschten Ereignissen in der Studie 12023A verursacht.

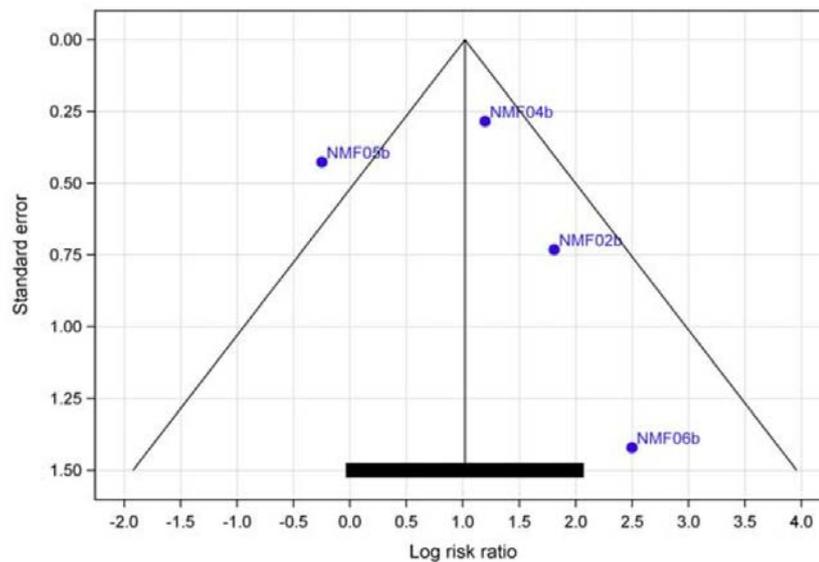


Abbildung 4-63: Funnel-Plot für den Endpunkt Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Placebo – Relatives Risiko ($I^2=73,1\%$; $p=0,011$)

[NMF02b = CPH-101-0801; NMF04b = 12014A; NMF05b = 12023A; NMF06b = 12013A]

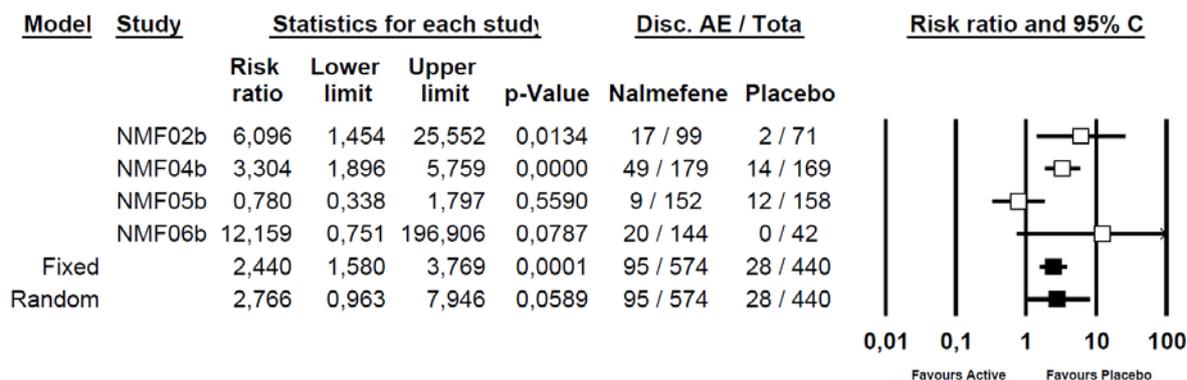


Abbildung 4-64: Meta-Analyse für den Endpunkt Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus – Relatives Risiko ($I^2=73,1\%$; $p=0,011$)

[NMF02b = CPH-101-0801; NMF04b = 12014A; NMF05b = 12023A; NMF06b = 12013A]

Der Gesamtschätzer (*Random Effect Model*) für den Endpunkt Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigt bei substanzieller Heterogenität einen numerischen Vorteil von Placebo gegenüber Nalmefen ($p=0,059$).

Die für die metaanalytische Auswertung verwendeten Naltrexon-Studien NTX33 und NTX51 sind aufgrund des ähnlichen Studiendesigns (bezüglich Patientenpopulation, Intervention, Kontrollgruppe, Studientyp) miteinander vergleichbar. Bei der Auswertung des Relativen Risikos für den vorliegenden Endpunkt zeigte sich eine homogene Datenlage ($I^2=0,0\%$; $p=0,426$).

In der Naltrexon-Studie NTX04 gab es in keinem der Behandlungsarme Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse. Für die metaanalytische Auswertung wurde diese Studie daher nicht berücksichtigt, da die verwendete Software den Wert Null nicht verarbeiten kann.

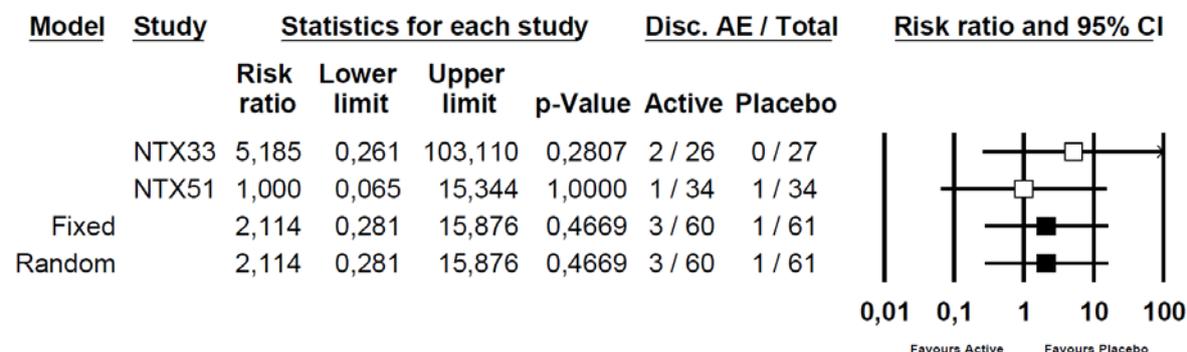


Abbildung 4-65: Meta-Analyse für den Endpunkt Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus den eingeschlossenen RCT von Naltrexon versus Placebo – Relatives Risiko ($I^2=0,0\%$; $p=0,426$)

Der Gesamtschätzer (*Random Effect Model*) für den Endpunkt Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigte bei homogener Datenlage einen numerischen Vorteil von Placebo gegenüber Naltrexon ($p=0,467$).

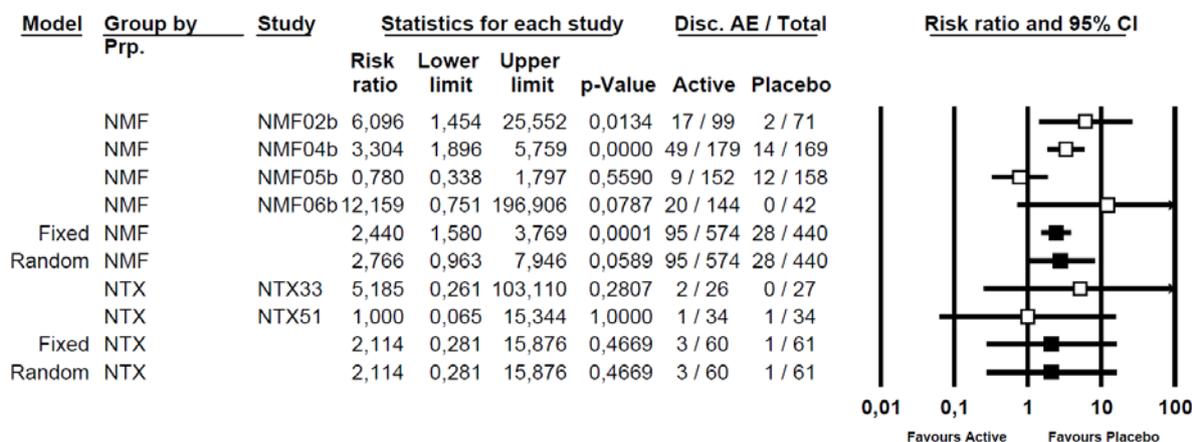


Abbildung 4-66: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Naltrexon - Relatives Risiko

[NMF02b = CPH-101-0801; NMF04b = 12014A; NMF05b = 12023A; NMF06b = 12013A]

Tabelle 4-134: Ergebnis für den Endpunkt Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus dem indirekten Vergleich – Relatives Risiko

Meta-Analyse	Effektstärke		Heterogenität	Indirekter Vergleich Nalmefen vs Naltrexon	
	Relatives Risiko	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Relatives Risiko [95 % KI]	p-Wert
Nalmefen vs Placebo	2,766	p=0,059 [0,963; 7,946]	73,1% p=0,011	1,31 [0,13; 12,74]	p=0,817
Naltrexon vs Placebo	2,114	p=0,467 [0,281; 15,876]	0,0% p=0,426		

SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall

Der Gesamtschätzer Relatives Risiko der relevanten Studien des Vergleiches Nalmefen versus Placebo zeigte einen numerischen Vorteil von Placebo gegenüber Nalmefen (Relatives

RisikoHedges'g [95%-KI]: 2,766 [0,963; 7,946]; p=0,059) bei substanzieller Heterogenität der Ergebnisse ($I^2=73,1\%$, p=0,011). Die Heterogenität ist durch die geringen Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse der Studie 12023A zu erklären. Der Gesamtschätzer Relatives Risiko des Vergleiches Naltrexon versus Placebo zeigte einen numerischen Vorteil von Placebo gegenüber Naltrexon (Relatives Risiko [95%-KI]: 2,114 [0,281; 15,876]; p =0,467). Die Ergebnisse sind homogenen ($I^2=0,0\%$, p=0,426). Der Vergleich der Gesamtschätzer Relatives Risiko Nalmefen versus Naltrexon zeigte bei teilweise substanzieller Heterogenität der Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Nalmefen und Naltrexon (Relatives Risiko [95%-KI]: 1,31 [0,13; 12,74]; p =0,817) für den Endpunkt Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse.

Aufgrund der teilweise substanziellen Heterogenität werden keine Aussagen aus dem Gesamtschätzer Relatives Risiko zu diesem Endpunkt abgeleitet.

Die Studienergebnisse und somit auch die Ergebnisse des indirekten Vergleichs sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Zum einen sind die Patienteneigenschaften (Geschlecht, Alter) und der Patientenstatus (ambulant), der in den eingeschlossenen Studien untersuchten Patienten, vergleichbar mit dem deutschen Versorgungskontext. Zum anderen wurde sowohl in allen Nalmefen-Studien als auch in allen Naltrexon-Studien die Pharmakotherapie von einer psychosozialen Therapie begleitet, was dem Zulassungsstatus von Nalmefen in Deutschland entspricht.

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen Nalmefen und Naltrexon vor, weshalb eine Konsistenzprüfung entfällt.

4.3.2.1.3.1.8 Gesamtrate unerwünschter Ereignisse – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielfhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-135: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden*

Anzahl Studien	Studie	Verum Nalmefen	Placebo	Verum Naltrexon
Nalmefen				
4	12014A	•	•	
	12023A	•	•	
	12013A	•	•	
	CPH-101-801	•	•	
Naltrexon				
3	Heinälä 2001 (NTX17)		•	•
	O'Malley 2003 (NTX33)		•	•

* Die Auswertung des Endpunktes Gesamtrate unerwünschter Ereignisse erfolgt für den Behandlungszeitraum von 24 Wochen, da für den Behandlungszeitraum von 12 Wochen keine relevanten Daten für den Vergleich Nalmefen vs. Placebo vorlagen.

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

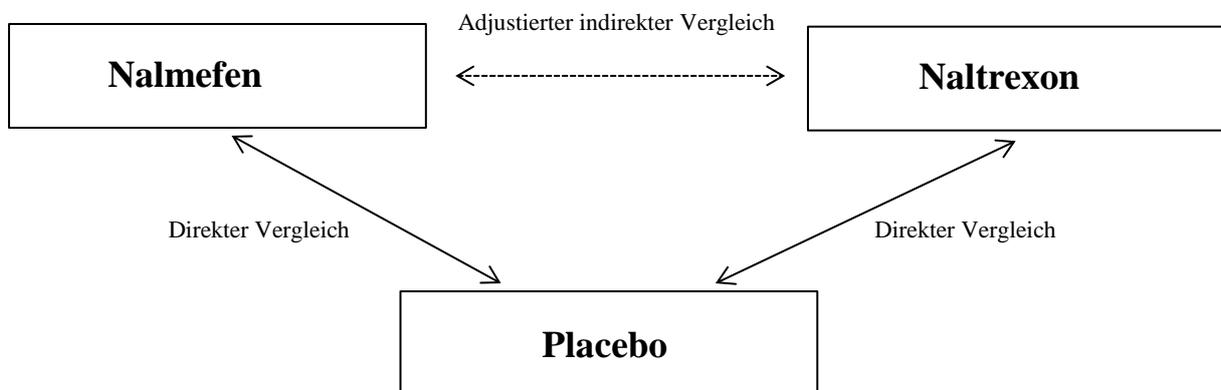


Abbildung 4-67: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Nalmefen und Naltrexon

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-136: Operationalisierung für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Studie	Operationalisierung
Nalmefen	
12014A	<p>Ein unerwünschtes Ereignis ist jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das innerhalb einer klinischen Studie auftritt und welches nicht unbedingt in einen kausalen Zusammenhang zu der Behandlung innerhalb der klinischen Studie steht.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse, die nach der Einnahme der ersten Medikation oder am gleichen Tag der ersten Medikationseinnahme aufgetreten sind (<i>treatment-emergent adverse event</i>, TEAE).</p> <p>TEAEs, die vom selben Patienten mehr als einmal berichtet wurden, wurden nur einmal pro Periode gezählt und dabei wurde die maximale berichtete Intensität verwendet.</p> <p>Die Kodierung erfolgte durch Anwendung des geringsten Levels gemäß MedDRA Version 13.0.</p>
12023A	<p>Ein unerwünschtes Ereignis ist jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das innerhalb einer klinischen Studie auftritt und welches nicht unbedingt in einen kausalen Zusammenhang zu der Behandlung innerhalb der klinischen Studie steht.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse, die nach der Einnahme der ersten Medikation oder am gleichen Tag der ersten Medikationseinnahme aufgetreten sind (<i>treatment-emergent adverse event</i>, TEAE).</p> <p>TEAEs, die vom selben Patienten mehr als einmal berichtet wurden, wurden nur einmal pro Periode gezählt und dabei wurde die maximale berichtete Intensität verwendet.</p> <p>Die Kodierung erfolgte durch Anwendung des geringsten Levels gemäß MedDRA Version 13.0.</p>
12013A	<p>Ein unerwünschtes Ereignis ist jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das innerhalb einer klinischen Studie auftritt und welches nicht unbedingt in einen kausalen Zusammenhang zu der Behandlung innerhalb der klinischen Studie steht.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse, die nach der Einnahme der ersten Medikation oder am gleichen Tag der ersten Medikationseinnahme aufgetreten sind (<i>treatment-emergent adverse event</i>, TEAE).</p> <p>TEAEs, die vom selben Patienten mehr als einmal berichtet wurden, wurden nur einmal pro Periode gezählt und dabei wurde die maximale berichtete Intensität verwendet.</p> <p>Die Kodierung erfolgte durch Anwendung des geringsten Levels gemäß MedDRA Version 13.0.</p>
CPH-101-801	<p>Ein unerwünschtes Ereignis ist jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das innerhalb einer klinischen Studie auftritt und welches nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang zu der Behandlung innerhalb der klinischen Studie steht.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse, die nach der Einnahme der ersten Medikation oder am gleichen Tag der ersten Medikationseinnahme aufgetreten sind (<i>treatment-emergent adverse event</i>, TEAE).</p> <p>Es werden die TEAEs der 28-wöchigen <i>main treatment period</i> ausgewertet.</p> <p>Die Kodierung erfolgte durch Anwendung des geringsten Levels gemäß MedDRA Version 13.0.</p>

Naltrexon	
Heinälä 2001 (NTX17)	Ein unerwünschtes Ereignis ist jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das innerhalb einer klinischen Studie auftritt und welches nicht unbedingt in einen kausalen Zusammenhang zu der Behandlung innerhalb der klinischen Studie steht. Unerwünschte Ereignisse wurden alle 2 Wochen bzw. monatlich während der 32-wöchigen Studiendauer dokumentiert.
O'Malley 2003 (NTX33)	Ein unerwünschtes Ereignis ist jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das innerhalb einer klinischen Studie auftritt und welches nicht unbedingt in einen kausalen Zusammenhang zu der Behandlung innerhalb der klinischen Studie steht. Unerwünschte Ereignisse wurden bei allen Studienvisiten (Woche 0-4 2-wöchentlich, danach 4-wöchentlich) mittels SAFTEE GI (<i>Systematic Assessment for Treatment Emergent Events-General Inquiry</i>) erfasst.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-137: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nalmefen						
12014A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
12023A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
12013A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CPH-101-801	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Naltrexon						
Heinälä 2001 NTX17	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
O'Malley 2003 NTX33	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

12014A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“ der Studie 12014A wird insgesamt mit „niedrig“ eingestuft.

12023A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“ der Studie 12023A wird insgesamt mit „niedrig“ eingestuft.

12013A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“ der Studie 12013A wird insgesamt mit „niedrig“ eingestuft.

CPH-101-0801

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten

eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“ der Studie CPH-101-0801 wird insgesamt mit „niedrig“ eingestuft.

Heinälä 2001 (NTX17)

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die ITT Population wurde für die Ermittlung der Sicherheitsanalysen eingesetzt. Die Umsetzung des ITT Prinzips ist daher adäquat. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, wurden nicht berichtet.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“ der Studie NTX17 wird als „niedrig“ eingestuft.

O'Malley 2003 (NTX33)

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Unerwünschter Ereignisse wurden anhand der doppelblinden Studien 2 und 3 ermittelt. Die Analyse des Endpunktes erfolgte anhand der ITT Population. In den Studien 2 und 3 wurden die Responder der Studie 1 (unverblindete Naltrexon-Behandlung) eingeschlossen und randomisiert auf die Behandlung Naltrexon oder Placebo. Die Auswertungen der Studie 2 und 3 basieren daher ausschließlich auf Patienten, die zu Beginn der Studie bereits einer 12-wöchigen Therapie mit Naltrexon ausgesetzt waren, eine Response auf Naltrexon zeigten und einer Weiterbehandlung in dieser Studie zugestimmt haben. Eine relevante Verzerrung des Ergebnisses dieses Endpunktes ist daher nicht auszuschließen. Dies führt zu einer Hochstufung des Verzerrungspotentials für diesen Endpunkt.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“ der Studie NTX33 wird demnach als „hoch“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Ergebnisse der Einzelstudien

Tabelle 4-138: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, APTS)

Studie	Baseline n	Unerwünschte Ereignisse n (%)	Relatives Risiko [95% KI] p-Wert
12014A			1,13
Nalmefen	179	149 (83,2)	[1,01; 1,27]
Placebo	169	124 (73,4)	p=0,0271
12023A			1,16
Nalmefen	152	107 (70,4)	[0,99; 1,36]
Placebo	158	96 (60,8)	p=0,0941
12013A			1,26
Nalmefen	144	112 (77,8)	[0,98; 1,62]
Placebo	42	26 (61,9)	p=0,0461
CPH-101-801			1,13
Nalmefen	99	98 (99,0)	[1,04; 1,24]
Placebo	71	62 (87,3)	p=0,0018
n: Anzahl der Patienten UE: Unerwünschte Ereignisse *APTS: <i>All Patients Treated Set</i> Quellen: Lundbeck 2014e			

Tabelle 4-139: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT)

Studie	Baseline n	Unerwünschte Ereignisse n (%)	Relatives Risiko [95% KI] p-Wert
Heinälä 2001 (NTX17)			
32 Wochen			
Naltrexon	63	38 (60,3)	na
Placebo	58	26 (44,8)	
O'Malley 2003 (NTX33)			
24 Wochen			
Naltrexon	56	14 (25,0)	na
Placebo	57	16 (28,0)	
Naltrexondosierung 50 mg/Tag			

Mit einer Ausnahme traten in allen berücksichtigten Studien unter Nalmefen bzw. Naltrexon mehr prozentual unerwünschte Ereignisse auf, als unter Placebo. Nur in der Studie O'Malley

2003 (NTX33) traten in der Placebo-Gruppe prozentual mehr unerwünschte Ereignisse auf, als unter Naltrexon. Es wurden keine Aussagen zur statistischen Signifikanz der Ergebnisse gemacht.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnis des indirekten Vergleichs

Es werden die Ergebnisse zum Relativen Risiko dargestellt. Ergebnisse zum Odds Ratio und zur Risikodifferenz sind im Bericht des indirekten Vergleiches dargestellt (Schnitker/Schnitker 2014c).

Die Studien 12014A, 12023A, 12013A, CPH-101-0801, NTX17 und NTX33 sind aufgrund des ähnlichen Studiendesigns und der ähnlichen Fragestellung vergleichbar. Die Ergebnisse sind homogen.

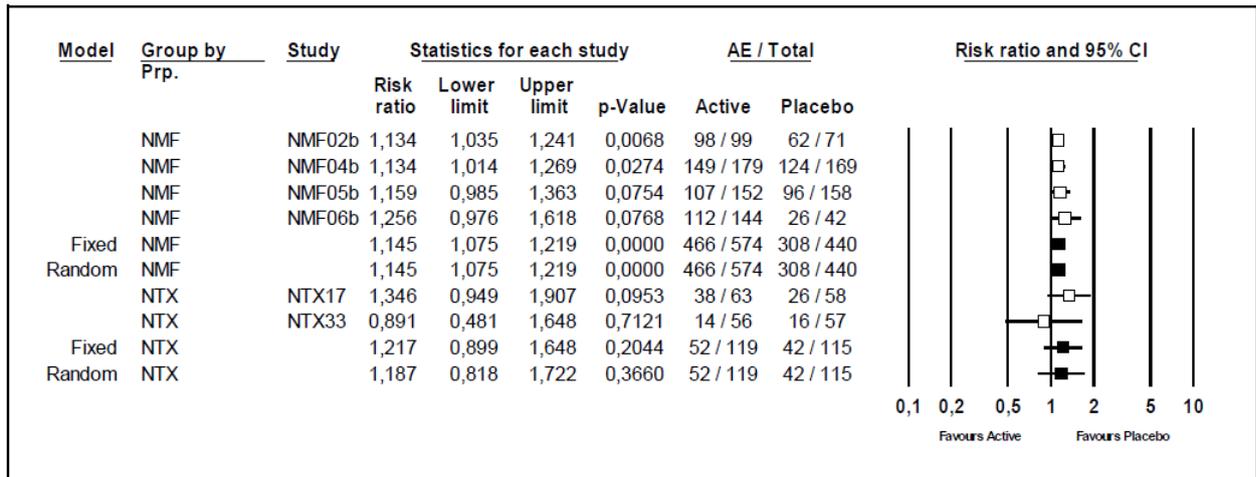


Abbildung 4-68: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Naltrexon - Relatives Risiko

[NMF02b = CPH-101-0801; NMF04b = 12014A; NMF05b = 12023A; NMF06b = 12013A]

Tabelle 4-140: Ergebnis für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse aus dem indirekten Vergleich – Relatives Risiko

Meta-Analyse	Effektstärke		Heterogenität	Indirekter Vergleich Nalmefen vs Naltrexon	
	Relatives Risiko	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Relatives Risiko [95 % KI]	p-Wert
Nalmefen vs Placebo	1,145	P<0,001 [1,075; 1,219]	0,0% p=0,894	0,96 [0,66; 1,41]	p=0,850
Naltrexon vs Placebo	1,187	p=0,366 [0,818; 1,722]	0,0% p=0,426		

KI: Konfidenzintervall

Der Gesamtschätzer Relatives Risiko Nalmefen versus Naltrexon zeigte bei unbedeutender Heterogenität (I² = 0.0 % Nalmefen Studien; I² = 23.5 % Naltrexon Studien) der Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Nalmefen und Naltrexon (Relatives Risiko [95%-KI]: 0,96 [0,66; 1,41]; p = 0,850) für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse.

Die Studienergebnisse und somit auch die Ergebnisse des indirekten Vergleichs sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Zum einen sind die Patienteneigenschaften (Geschlecht, Alter) und der Patientenstatus (ambulant), der in den eingeschlossenen Studien untersuchten Patienten, vergleichbar mit dem deutschen Versorgungskontext. Zum anderen wurde sowohl in allen Nalmefen-Studien als auch in allen Naltrexon-Studien die Pharmakotherapie von einer psychosozialen Therapie begleitet, was dem Zulassungsstatus von Nalmefen in Deutschland entspricht.

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen Nalmefen und Naltrexon vor, weshalb eine Konsistenzprüfung entfällt.

4.3.2.1.3.1.9 Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse– indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-141: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden*

Anzahl Studien	Studie	Verum Nalmefen	Placebo	Verum Naltrexon
Nalmefen				
4	12014A	•	•	
	12023A	•	•	
	12013A	•	•	
	CPH-101-801	•	•	
Naltrexon				
2	O'Malley 2003 (NTX33)		•	•
	O'Malley 2008 (NTX51)		•	•
* Die Auswertung des Endpunktes Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse erfolgt für den Behandlungszeitraum von 24 Wochen, da für den Behandlungszeitraum von 12 Wochen keine relevanten Daten für den Vergleich Nalmefen vs. Placebo vorlagen.				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

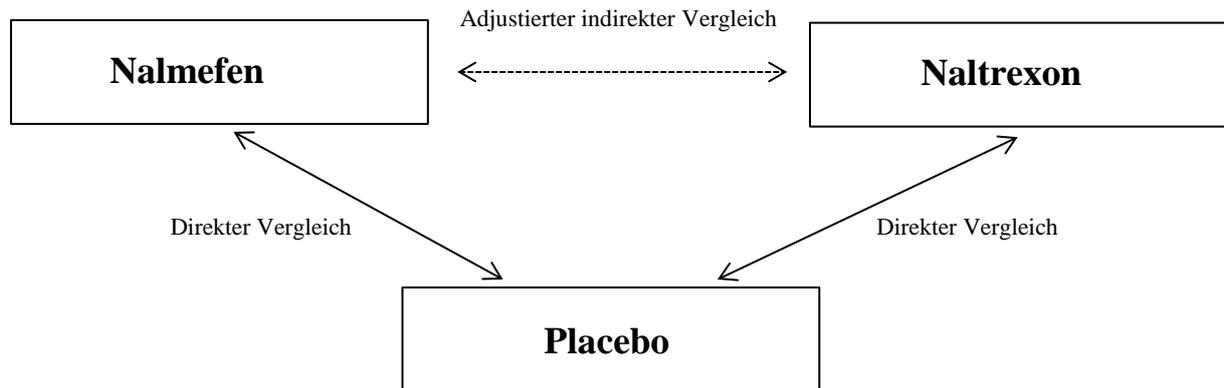


Abbildung 4-69: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Nalmefen und Naltrexon

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-142: Operationalisierung für den Endpunkt Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
Nalmefen	
12014A	Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das zum Tod führt, das lebensbedrohlich ist (ein Ereignis, das zum Zeitpunkt des Eintretens für den Patient lebensbedrohlich war; das betrifft nicht Ereignisse, die hypothetisch zum Tode hätten führen können, wenn Sie schwerwiegender gewesen wären), das eine stationäre Aufnahme in ein Krankenhaus oder eine Verlängerung des bestehenden Krankenhausaufenthaltes verursacht, das zu dauerhaftem oder signifikantem Unvermögen / Unfähigkeit führt, das eine angeborene Anomalie / Geburtsfehler ist, das medizinisch bedeutsam ist (dies betrifft ein Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich ist oder zum Tod führt oder einen Krankenhausaufenthalt verursacht, den Patient jedoch gefährdet oder eine Intervention notwendig macht, um einem der oben definierten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse vorzubeugen). Die Kodierung erfolgte durch Anwendung des geringsten Levels gemäß MedDRA Version 13.0.

12023A	<p>Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das zum Tod führt, das lebensbedrohlich ist (ein Ereignis, das zum Zeitpunkt des Eintretens für den Patient lebensbedrohlich war; das betrifft nicht Ereignisse, die hypothetisch zum Tode hätten führen können, wenn Sie schwerwiegender gewesen wären), das eine stationäre Aufnahme in ein Krankenhaus oder eine Verlängerung des bestehenden Krankenhausaufenthaltes verursacht, das zu dauerhaftem oder signifikantem Unvermögen / Unfähigkeit führt, das eine angeborene Anomalie / Geburtsfehler ist, das medizinisch bedeutsam ist (dies betrifft ein Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich ist oder zum Tod führt oder einen Krankenhausaufenthalt verursacht, den Patient jedoch gefährdet oder eine Intervention notwendig macht, um einem der oben definierten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse vorzubeugen).</p> <p>Die Kodierung erfolgte durch Anwendung des geringsten Levels gemäß MedDRA Version 13.0.</p>
12013A	<p>Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das zum Tod führt, das lebensbedrohlich ist (ein Ereignis, das zum Zeitpunkt des Eintretens für den Patient lebensbedrohlich war; das betrifft nicht Ereignisse, die hypothetisch zum Tode hätten führen können, wenn Sie schwerwiegender gewesen wären), das eine stationäre Aufnahme in ein Krankenhaus oder eine Verlängerung des bestehenden Krankenhausaufenthaltes verursacht, das zu dauerhaftem oder signifikantem Unvermögen / Unfähigkeit führt, das eine angeborene Anomalie / Geburtsfehler ist, das medizinisch bedeutsam ist (dies betrifft ein Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich ist oder zum Tod führt oder einen Krankenhausaufenthalt verursacht, den Patient jedoch gefährdet oder eine Intervention notwendig macht, um einem der oben definierten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse vorzubeugen).</p> <p>Die Kodierung erfolgte durch Anwendung des geringsten Levels gemäß MedDRA Version 13.0.</p>
CPH-101-801	<p>Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das zum Tod führt, das lebensbedrohlich ist (ein Ereignis, das zum Zeitpunkt des Eintretens für den Patient lebensbedrohlich war; das betrifft nicht Ereignisse, die hypothetisch zum Tode hätten führen können, wenn Sie schwerwiegender gewesen wären), das eine stationäre Aufnahme in ein Krankenhaus oder eine Verlängerung des bestehenden Krankenhausaufenthaltes verursacht, das zu dauerhaftem oder signifikantem Unvermögen / Unfähigkeit führt, das eine angeborene Anomalie / Geburtsfehler ist, das medizinisch bedeutsam ist (dies betrifft ein Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich ist oder zum Tod führt oder einen Krankenhausaufenthalt verursacht, den Patient jedoch gefährdet oder eine Intervention notwendig macht, um einem der oben definierten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse vorzubeugen).</p> <p>Die Kodierung erfolgte durch Anwendung des geringsten Levels gemäß MedDRA Version 13.0.</p>

Naltrexon	
O'Malley 2003 (NTX33)	<p>Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das zum Tod führt, das lebensbedrohlich ist (ein Ereignis, das zum Zeitpunkt des Eintretens für den Patient lebensbedrohlich war; das betrifft nicht Ereignisse, die hypothetisch zum Tode hätten führen können, wenn Sie schwerwiegender gewesen wären), das eine stationäre Aufnahme in ein Krankenhaus oder eine Verlängerung des bestehenden Krankenhausaufenthaltes verursacht, das zu dauerhaftem oder signifikantem Unvermögen / Unfähigkeit führt, das eine angeborene Anomalie / Geburtsfehler ist, das medizinisch bedeutsam ist (dies betrifft ein Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich ist oder zum Tod führt oder einen Krankenhausaufenthalt verursacht, den Patient jedoch gefährdet oder eine Intervention notwendig macht, um einem der oben definierten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse vorzubeugen).</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden bei allen Studienvisiten (Woche 0-4 2-wöchentlich, danach 4-wöchentlich) mittels SAFTEE GI (<i>Systematic Assessment for Treatment Emergent Events-General Inquiry</i>) erfasst.</p>
O'Malley 2008 (NTX51)	<p>Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das zum Tod führt, das lebensbedrohlich ist (ein Ereignis, das zum Zeitpunkt des Eintretens für den Patient lebensbedrohlich war; das betrifft nicht Ereignisse, die hypothetisch zum Tode hätten führen können, wenn Sie schwerwiegender gewesen wären), das eine stationäre Aufnahme in ein Krankenhaus oder eine Verlängerung des bestehenden Krankenhausaufenthaltes verursacht, das zu dauerhaftem oder signifikantem Unvermögen / Unfähigkeit führt, das eine angeborene Anomalie / Geburtsfehler ist, das medizinisch bedeutsam ist (dies betrifft ein Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich ist oder zum Tod führt oder einen Krankenhausaufenthalt verursacht, den Patient jedoch gefährdet oder eine Intervention notwendig macht, um einem der oben definierten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse vorzubeugen).</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden während jeder Studievisite (Woche 0-4 wöchentlich, Woche 5-8 2-wöchentlich, danach monatlich) durch Krankenschwestern oder ärztliche Assistenten erfasst.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-143: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nalmefen						
12014A	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig
12023A	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig
12013A	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig
CPH-101-801	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig
Naltrexon						
O'Malley 2003 NTX33	niedrig	Ja	ja	ja	nein	hoch
O'Malley 2008 NTX51	niedrig	Ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

12014A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Das Studienpersonal einschließlich Endpunkterheber war zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse“ der Studie 12014A wird insgesamt mit „niedrig“ eingestuft.

12023A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All*

Patients Treated Set). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse“ der Studie 12023A wird insgesamt mit „niedrig“ eingestuft.

12013A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse“ der Studie 12013A wird insgesamt mit „niedrig“ eingestuft.

CPH-101-0801

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse“ der Studie CPH-101-0801 wird insgesamt mit „niedrig“ eingestuft.

O'Malley 2003 (NTX33)

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse wurden anhand der doppelblinden Studien 2 und 3 ermittelt. Die Analyse des Endpunktes erfolgte anhand der ITT Population. In den Studien 2 und 3 wurden die Responder der Studie 1 (unverblindete Naltrexon-Behandlung) eingeschlossen und randomisiert auf die Behandlung Naltrexon oder Placebo. Die Auswertungen der Studie 2 und 3 basieren daher ausschließlich auf Patienten, die zu Beginn der Studie bereits einer 12-wöchigen Therapie mit Naltrexon ausgesetzt waren, eine Response auf Naltrexon zeigten und einer Weiterbehandlung in dieser Studie zugestimmt

haben. Eine relevante Verzerrung des Ergebnisses dieses Endpunktes ist daher nicht auszuschließen. Dies führt zu einer Hochstufung des Verzerrungspotentials für diesen Endpunkt.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse“ der Studie NTX33 wird demnach als „hoch“ eingestuft.

O'Malley 2008 (NTX51)

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Studienpersonal) waren bezüglich der Zuordnung zur Pharmakotherapie verblindet. Die Datenanalyse wurde nach dem ITT-Prinzip durchgeführt. Die Berichterstattung erfolgte für diesen Endpunkt ergebnisunabhängig. Es zeigen sich keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse“ der Studie NTX51 wird insgesamt mit „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse gesamt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Ergebnisse der Einzelstudien

Tabelle 4-144: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, APTS)

Studie	Baseline N	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse n (%)	Relatives Risiko [95% KI] p-Wert
12014A			2,08
Nalmefen	179	11 (6,1)	[0,74; 5,85]
Placebo	169	5 (3,0)	p=0,2025
12023A			0,59
Nalmefen	152	4 (2,6)	[0,18; 1,99]
Placebo	158	7 (4,4)	p=0,5423
12013A			3,21
Nalmefen	144	11 (7,6)	[0,43; 24,14]
Placebo	42	1 (2,4)	p=0,3038
CPH-101-801			1,20
Nalmefen	99	5 (5,1)	[0,30; 4,84]
Placebo	71	3 (4,2)	p=1,0000
n: Anzahl der Patienten UE: Unerwünschte Ereignisse *APTS: All Patients Treated Set Quellen: Lundbeck 2014e			

Tabelle 4-145: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT)

Studie	Baseline N	Schwerwiegende unerwünschter Ereignisse n (%)	Relatives Risiko [95% KI] p-Wert
O'Malley 2003 (NTX33)			
24 Wochen			
Naltrexon	56	2 (3,6)	na
Placebo	57	0 (0)	
O'Malley 2008 (NTX51)			
16 Wochen			
Naltrexon	34	4 (11,8)	na
Placebo	34	4 (11,8)	
Naltrexondosierung 50 mg/Tag			

Das Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen war überwiegend moderat. Bis auf die Studien 1223A und NTX51 traten in unter Nalmefen bzw. Naltrexon häufiger schwere unerwünschte Ereignisse auf, als in der Placebo-Gruppe. Es wurden keine Aussagen zur statistischen Signifikanz der Ergebnisse gemacht.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnis des indirekten Vergleichs

Es werden die Ergebnisse zum Relativen Risiko dargestellt. Ergebnisse zum Odds Ratio und zur Risikodifferenz sind im Bericht des indirekten Vergleiches dargestellt (Schnitker/Schnittker 2014c).

Die Studien 12014A, 12023A, 12013A, CPH-101-0801, NTX33 und NTX51 sind aufgrund des ähnlichen Studiendesigns und der ähnlichen Fragestellung vergleichbar. Die Ergebnisse sind homogen.

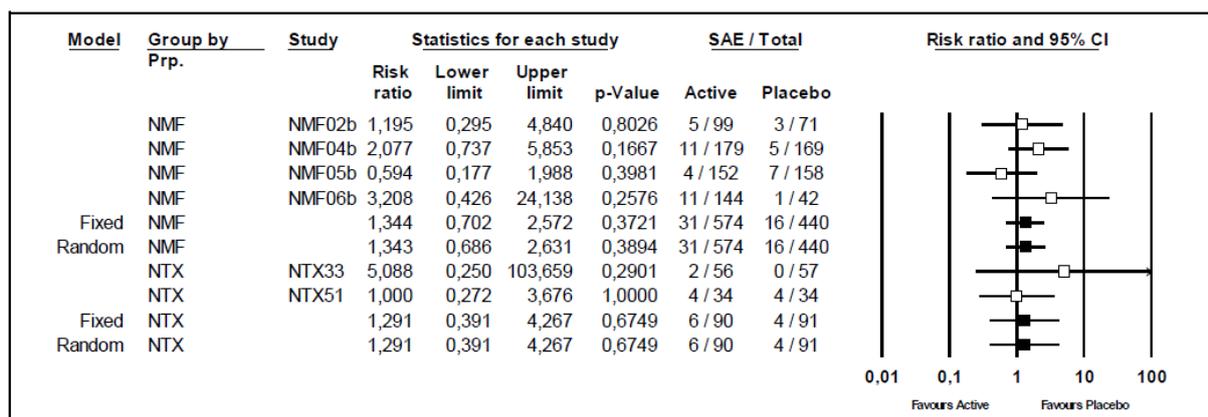


Abbildung 4-70: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Naltrexon - Relatives Risiko

[NMF02b = CPH-101-0801; NMF04b = 12014A; NMF05b = 12023A; NMF06b = 12013A]

Tabelle 4-146: Ergebnis für den Endpunkt Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse aus dem indirekten Vergleich – Relatives Risiko

Meta-Analyse	Effektstärke		Heterogenität	Indirekter Vergleich Nalmefen vs Naltrexon	
	Relatives Risiko	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Relatives Risiko [95 % KI]	p-Wert
Nalmefen vs Placebo	1,343	p=0,389 [0,686; 2,631]	5,5% p=0,366	1,04 [0,626; 4,10]	p=0,955
Naltrexon vs Placebo	1,291	p=0,675 [0,391; 4,267]	0,0% p=0,331		

KI: Konfidenzintervall

Der Gesamtschätzer Relatives Risiko Nalmefen versus Naltrexon zeigte bei unbedeutender Heterogenität ($I^2 = 5.5$ % Nalmefen Studien; $I^2 = 0.0$ % Naltrexon Studien) der Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Nalmefen und Naltrexon (Relatives Risiko [95%-KI]: 1,04 [0,626; 4,10]; $p = 0,955$) für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.

Die Studienergebnisse und somit auch die Ergebnisse des indirekten Vergleichs sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Zum einen sind die Patienteneigenschaften (Geschlecht, Alter) und der Patientenstatus (ambulant), der in den eingeschlossenen Studien untersuchten Patienten, vergleichbar mit dem deutschen Versorgungskontext. Zum anderen wurde sowohl in allen Nalmefen-Studien als auch in allen Naltrexon-Studien die Pharmakotherapie von einer psychosozialen Therapie begleitet, was dem Zulassungsstatus von Nalmefen in Deutschland entspricht.

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen Nalmefen und Naltrexon vor, weshalb eine Konsistenzprüfung entfällt.

4.3.2.1.3.1.10 Übelkeit – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-147: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden*

Anzahl Studien	Studie	Verum Nalmefen	Placebo	Verum Naltrexon
Nalmefen				
4	12014A	•	•	
	12023A	•	•	
	12013A	•	•	
	CPH-101-801	•	•	
Naltrexon				
2	Heinälä 2001 (NTX17)		•	•
	O'Malley 2008 (NTX51)		•	•
* Die Auswertung des Endpunktes Übelkeit erfolgt für den Behandlungszeitraum von 24 Wochen, da für den Behandlungszeitraum von 12 Wochen keine relevanten Daten für den Vergleich Nalmefen vs. Placebo vorlagen.				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

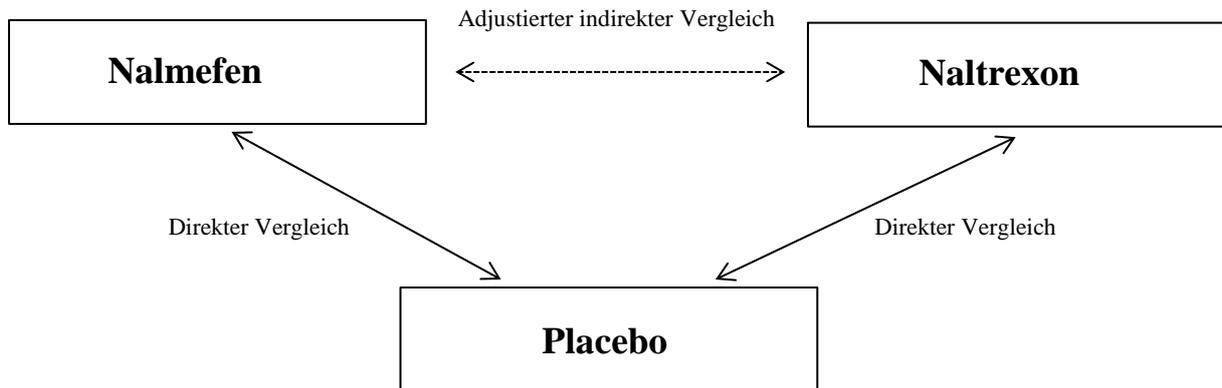


Abbildung 4-71: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Nalmefen und Naltrexon

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-148: Operationalisierung für den Endpunkt Übelkeit

Studie	Operationalisierung
Nalmefen	
12014A	Gesamtrate des Auftretens von Übelkeit in dem Zeitraum nach der Einnahme der ersten Medikation oder am gleichen Tag der ersten Medikationseinnahme bis Woche 24. TEAEs, die vom selben Patienten mehr als einmal berichtet wurden, wurden nur einmal pro Periode gezählt und dabei wurde die maximale berichtete Intensität verwendet. Die Kodierung erfolgte durch Anwendung des geringsten Levels gemäß MedDRA Version 13.0.
12023A	Gesamtrate des Auftretens von Übelkeit in dem Zeitraum nach der Einnahme der ersten Medikation oder am gleichen Tag der ersten Medikationseinnahme bis Woche 24. TEAEs, die vom selben Patienten mehr als einmal berichtet wurden, wurden nur einmal pro Periode gezählt und dabei wurde die maximale berichtete Intensität verwendet. Die Kodierung erfolgte durch Anwendung des geringsten Levels gemäß MedDRA Version 13.0.
12013A	Gesamtrate des Auftretens von Übelkeit in dem Zeitraum nach der Einnahme der ersten Medikation oder am gleichen Tag der ersten Medikationseinnahme bis Woche 52. TEAEs, die vom selben Patienten mehr als einmal berichtet wurden, wurden nur einmal pro Periode gezählt und dabei wurde die maximale berichtete Intensität verwendet. Die Kodierung erfolgte durch Anwendung des geringsten Levels gemäß MedDRA Version 13.0.
CPH-101-801	Gesamtrate des Auftretens von Übelkeit in dem Zeitraum nach der Einnahme der ersten Medikation oder am gleichen Tag der ersten Medikationseinnahme bis Woche 28. Die Kodierung erfolgte durch Anwendung des geringsten Levels gemäß MedDRA Version 13.0.

Naltrexon	
Heinälä 2001 (NTX17)	Gesamtrate des Auftretens von Übelkeit. Unerwünschte Ereignisse wurden alle 2 Wochen bzw. monatlich während der 32-wöchigen Studiendauer dokumentiert.
O'Malley 2008 (NTX51)	Gesamtrate des Auftretens von Übelkeit. Unerwünschte Ereignisse wurden während jeder Studienvisite (Woche 0-4 wöchentlich, Woche 5-8 2-wöchentlich, danach monatlich) durch Krankenschwestern oder ärztliche Assistenten erfasst.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Tabelle 4-149: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Übelkeit

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nalmefen						
12014A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
12023A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
12013A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CPH-101-801	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Naltrexon						
Heinälä 2001 NTX17	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
O'Malley 2008 NTX51	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

12014A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-

Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Übelkeit“ der Studie 12014A wird insgesamt mit „niedrig“ eingestuft.

12023A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Übelkeit“ der Studie 12023A wird insgesamt mit „niedrig“ eingestuft.

12013A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Übelkeit“ der Studie 12013A wird insgesamt mit „niedrig“ eingestuft.

CPH-101-0801

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Übelkeit“ der Studie CPH-101-0801 wird insgesamt mit „niedrig“ eingestuft.

Heinälä 2001 (NTX17)

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die ITT Population wurde für die Ermittlung der Sicherheitsanalysen eingesetzt. Die Umsetzung des ITT Prinzips ist daher adäquat. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, wurden nicht berichtet.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Übelkeit“ der Studie NTX17 wird als „niedrig“ eingestuft.

O'Malley 2008 (NTX51)

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Studienpersonal) waren bezüglich der Zuordnung zur Pharmakotherapie verblindet. Die Datenanalyse wurde nach dem ITT-Prinzip durchgeführt. Die Berichterstattung erfolgte für diesen Endpunkt ergebnisunabhängig. Es zeigen sich keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Übelkeit“ der Studie NTX51 wird insgesamt mit „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse gesamt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Ergebnisse der Einzelstudien

Tabelle 4-150: Ergebnisse für den Endpunkt Übelkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, APTS)

Studie	Baseline n	Übelkeit n (%)	Relatives Risiko [95% KI] p-Wert
12014A			4,01
Nalmefen	179	51 (28,5)	[2,22; 7,26]
Placebo	169	12 (7,1)	p<0,0001
12023A			2,55
Nalmefen	152	27 (17,8)	[1,31; 4,96]
Placebo	158	11 (7,0)	p=0,0051
12013A			10,79
Nalmefen	144	37 (25,7)	[1,53; 76,33]
Placebo	42	1 (2,4)	p=0,0004
CPH-101-801			3,79
Nalmefen	99	37 (37,4)	[1,79; 8,01]
Placebo	71	7 (9,9)	p<0,0001
n: Anzahl der Patienten *APTS: All Patients Treated Set Quellen: Lundbeck 2014e			

Tabelle 4-151: Ergebnisse für den Endpunkt Übelkeit aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT)

Studie	Baseline n	Übelkeit n (%)	Relatives Risiko [95% KI] p-Wert
Heinälä 2001 (NTX17)			
32 Wochen			
Naltrexon	63	7 (11,1)	na
Placebo	58	2 (3,5)	
O'Malley 2008 (NTX51)			
16 Wochen			
Naltrexon	34	20 (58,8)	na
Placebo	34	16 (47,1)	
Naltrexondosierung 50 mg/Tag			

Das Auftreten des unerwünschten Ereignisses Übelkeit unter Verum schwankte zwischen 2,4% und 58,8%. Unter Nalmefen bzw. Naltrexon trat Übelkeit häufiger auf als unter Placebo. Es wurden keine Aussagen zur statistischen Signifikanz der Ergebnisse gemacht.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse:* Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- *Ergebnisse zu den Effekten:* Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- *Konsistenzprüfung:* Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnis des indirekten Vergleichs

Es werden die Ergebnisse zum Relativen Risiko dargestellt. Ergebnisse zum Odds Ratio und zur Risikodifferenz sind im Bericht des indirekten Vergleiches dargestellt (Schnitker/Schnitker 2014c).

Die Studien 12014A, 12023A, 12013A, CPH-101-0801, NTX17 und NTX51 sind aufgrund des ähnlichen Studiendesigns und der ähnlichen Fragestellung vergleichbar.

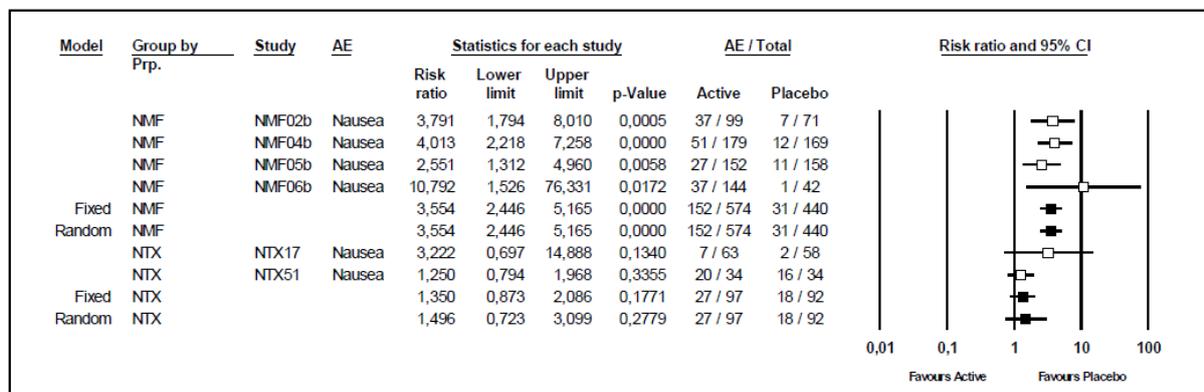


Abbildung 4-72: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Übelkeit aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Naltrexon - Relatives Risiko

[NMF02b = CPH-101-0801; NMF04b = 12014A; NMF05b = 12023A; NMF06b = 12013A]

Tabelle 4-152: Ergebnis für den Endpunkt Übelkeit aus dem indirekten Vergleich – Relatives Risiko

Meta-Analyse	Effektstärke		Heterogenität	Indirekter Vergleich Nalmefen vs Naltrexon	
	Relatives Risiko	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Relatives Risiko [95 % KI]	p-Wert
Nalmefen vs Placebo	3,554	p<0,001 [2,446; 5,165]	0,0% p=0,497	2,38 [1,05; 5,38]	p=0,038
Naltrexon vs Placebo	1,496	p=0,278 [0,723; 3,099]	26,0% p=0,245		

KI: Konfidenzintervall

Der Gesamtschätzer Relatives Risiko Nalmefen versus Naltrexon zeigte bei unbedeutender Heterogenität ($I^2 = 26.0$ % Nalmefen Studien; $I^2 = 0.0$ % Naltrexon Studien) statistisch signifikant häufigeres Auftreten von Übelkeit unter Nalmefen als unter Naltrexon (Relatives Risiko [95%-KI]: 2,38 [1,05; 5,38]; $p = 0,038$).

Die Studienergebnisse und somit auch die Ergebnisse des indirekten Vergleichs sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Zum einen sind die Patienteneigenschaften (Geschlecht, Alter) und der Patientenstatus (ambulant), der in den eingeschlossenen Studien untersuchten Patienten, vergleichbar mit dem deutschen Versorgungskontext. Zum anderen wurde sowohl in allen Nalmefen-Studien als auch in allen Naltrexon-Studien die Pharmakotherapie von einer psychosozialen Therapie begleitet, was dem Zulassungsstatus von Nalmefen in Deutschland entspricht.

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen Nalmefen und Naltrexon vor, weshalb eine Konsistenzprüfung entfällt.

4.3.2.1.3.1.11 Schwindel – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-153: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Verum Nalmefen	Placebo	Verum Naltrexon
Nalmefen				
4	12014A	•	•	
	12023A	•	•	
	12013A	•	•	
	CPH-101-801	•	•	
Naltrexon				
1	O'Malley 2008 (NTX51)		•	•
* Die Auswertung des Endpunktes Schwindel erfolgt für den Behandlungszeitraum von 24 Wochen, da für den Behandlungszeitraum von 12 Wochen keine relevanten Daten für den Vergleich Nalmefen vs. Placebo vorlagen.				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

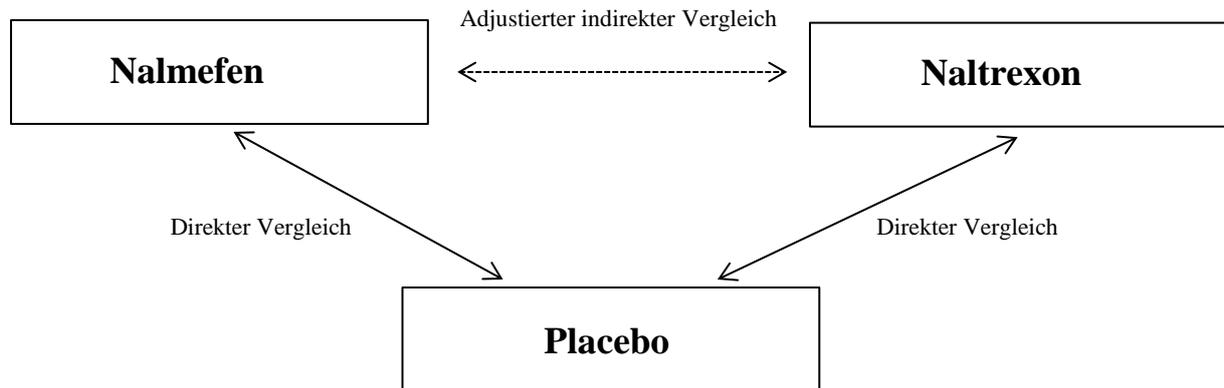


Abbildung 4-73: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Nalmefen und Naltrexon

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-154: Operationalisierung für den Endpunkt Schwindel

Studie	Operationalisierung
Nalmefen	
12014A	Gesamtrate des Auftretens von Schwindel in dem Zeitraum nach der Einnahme der ersten Medikation oder am gleichen Tag der ersten Medikationseinnahme bis Woche 24. TEAEs, die vom selben Patienten mehr als einmal berichtet wurden, wurden nur einmal pro Periode gezählt und dabei wurde die maximale berichtete Intensität verwendet. Die Kodierung erfolgte durch Anwendung des geringsten Levels gemäß MedDRA Version 13.0.
12023A	Gesamtrate des Auftretens von Schwindel in dem Zeitraum nach der Einnahme der ersten Medikation oder am gleichen Tag der ersten Medikationseinnahme bis Woche 24. TEAEs, die vom selben Patienten mehr als einmal berichtet wurden, wurden nur einmal pro Periode gezählt und dabei wurde die maximale berichtete Intensität verwendet. Die Kodierung erfolgte durch Anwendung des geringsten Levels gemäß MedDRA Version 13.0.
12013A	Gesamtrate des Auftretens von Schwindel in dem Zeitraum nach der Einnahme der ersten Medikation oder am gleichen Tag der ersten Medikationseinnahme bis Woche 52. TEAEs, die vom selben Patienten mehr als einmal berichtet wurden, wurden nur einmal pro Periode gezählt und dabei wurde die maximale berichtete Intensität verwendet. Die Kodierung erfolgte durch Anwendung des geringsten Levels gemäß MedDRA Version 13.0.
CPH-101-801	Gesamtrate des Auftretens von Schwindel in dem Zeitraum nach der Einnahme der ersten Medikation oder am gleichen Tag der ersten Medikationseinnahme bis Woche 28. Die Kodierung erfolgte durch Anwendung des geringsten Levels gemäß MedDRA Version 13.0.

Naltrexon	
O'Malley 2008 (NTX51)	Gesamtrate des Auftretens von Schwindel. Unerwünschte Ereignisse wurden während jeder Studienvisite (Woche 0-4 wöchentlich, Woche 5-8 2-wöchentlich, danach monatlich) durch Krankenschwestern oder ärztliche Assistenten erfasst.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Tabelle 4-155: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Schwindel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nalmefen						
12014A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
12023A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
12013A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CPH-101-801	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Naltrexon						
O'Malley 2008 NTX51	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

12014A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schwindel“ der Studie 12014A wird insgesamt mit „niedrig“ eingestuft.

12023A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schwindel“ der Studie 12023A wird insgesamt mit „niedrig“ eingestuft.

12013A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schwindel“ der Studie 12013A wird insgesamt mit „niedrig“ eingestuft.

CPH-101-0801

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schwindel“ der Studie CPH-101-0801 wird insgesamt mit „niedrig“ eingestuft.

O'Malley 2008 (NTX51)

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Studienpersonal) waren bezüglich der Zuordnung zur Pharmakotherapie verblindet. Die Datenanalyse wurde nach dem ITT-Prinzip durchgeführt. Die Berichterstattung erfolgte für diesen Endpunkt ergebnisunabhängig. Es zeigen sich keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schwindel“ der Studie NTX51 wird insgesamt mit „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse gesamt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Ergebnisse der Einzelstudien

Tabelle 4-156: Ergebnisse für den Endpunkt Schwindel aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, APTS)

Studie	Baseline n	Schwindel n (%)	Relatives Risiko [95% KI] p-Wert
12014A			4,41
Nalmefen	179	56 (31,3)	[2,45; 7,92]
Placebo	169	12 (7,1)	p<0,0001
12023A			2,54
Nalmefen	152	22 (14,5)	[1,21; 5,34]
Placebo	158	9 (5,7)	p=0,0131
12013A			7,58
Nalmefen	144	26 (18,1)	[1,06; 54,24]
Placebo	42	1 (2,4)	p=0,0110
CPH-101-801			2,33
Nalmefen	99	26 (26,3)	[1,12; 4,84]
Placebo	71	8 (11,3)	p=0,0193
n: Anzahl der Patienten *APTS: All Patients Treated Set Quellen: Lundbeck 2014e			

Tabelle 4-157: Ergebnisse für den Endpunkt Schwindel aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT)

Studie	Baseline n	Schwindel n (%)	Relatives Risiko [95% KI] p-Wert
O'Malley 2008 (NTX51)			
16 Wochen			
Naltrexon	34	8 (23,5)	na
Placebo	34	7 (20,6)	
Naltrexondosierung 50 mg/Tag			

Das Auftreten des unerwünschten Ereignisses Schwindel schwankte zwischen 2,4% und 31,3%. Unter Nalmefen bzw. Naltrexon trat Schwindel häufiger auf als unter Placebo. Es wurden keine Aussagen zur statistischen Signifikanz der Ergebnisse gemacht.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnis des indirekten Vergleichs

Es werden die Ergebnisse zum Relativen Risiko dargestellt. Ergebnisse zum Odds Ratio und zur Risikodifferenz sind im Bericht des indirekten Vergleiches dargestellt (Schnitker/Schnitker 2014c).

Die Studien 12014A, 12023A, 12013A, CPH-101-0801 und NTX51 sind aufgrund des ähnlichen Studiendesigns und der ähnlichen Fragestellung vergleichbar.

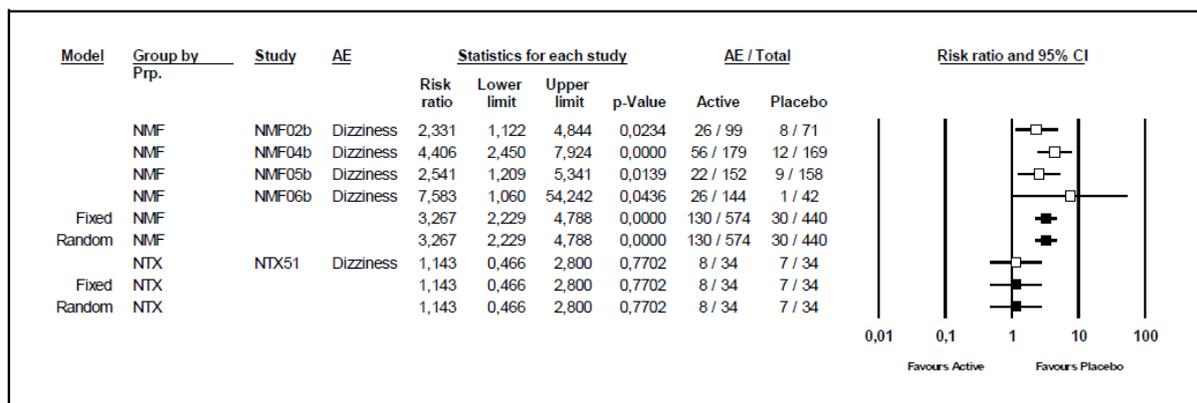


Abbildung 4-74: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Schwindel aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Naltrexon - Relatives Risiko

[NMF02b = CPH-101-0801; NMF04b = 12014A; NMF05b = 12023A; NMF06b = 12013A]

Tabelle 4-158: Ergebnis für den Endpunkt Schwindel aus dem indirekten Vergleich – Relatives Risiko

Meta-Analyse	Effektstärke		Heterogenität	Indirekter Vergleich Nalmefen vs Naltrexon	
	Relatives Risiko	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Relatives Risiko [95 % KI]	p-Wert
Nalmefen vs Placebo	3,267	p<0,001 [2,229; 4,788]	0,0% p=0,398	2,86 [1,08; 7,57]	p=0,035
Naltrexon vs Placebo	1,143	p=0,770 [0,466; 2,800]	0,0% p=1,000		

KI: Konfidenzintervall

Der Gesamtschätzer Relatives Risiko Nalmefen versus Naltrexon zeigte bei homogener Datenlage (I² = 0.0 % Nalmefen Studien; I² = 0,0% Naltrexon Studien) statistisch signifikant häufigeres Auftreten von Schwindel unter Nalmefen als unter Naltrexon (Relatives Risiko [95%-KI]: 2,86 [1,08; 7,57]; p = 0,038) für den Endpunkt Schwindel.

Die Studienergebnisse und somit auch die Ergebnisse des indirekten Vergleichs sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Zum einen sind die Patienteneigenschaften (Geschlecht, Alter) und der Patientenstatus (ambulant), der in den eingeschlossenen Studien untersuchten Patienten, vergleichbar mit dem deutschen Versorgungskontext. Zum anderen

wurde sowohl in allen Nalmefen-Studien als auch in allen Naltrexon-Studien die Pharmakotherapie von einer psychosozialen Therapie begleitet, was dem Zulassungsstatus von Nalmefen in Deutschland entspricht.

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen Nalmefen und Naltrexon vor, weshalb eine Konsistenzprüfung entfällt.

4.3.2.1.3.1.12 Schlaflosigkeit – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-159: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden*

Anzahl Studien	Studie	Verum Nalmefen	Placebo	Verum Naltrexon
Nalmefen				
4	12014A	•	•	
	12023A	•	•	
	12013A	•	•	
	CPH-101-801	•	•	
Naltrexon				
1	Heinälä 2001 (NTX17)		•	•
* Die Auswertung des Endpunktes Schlaflosigkeit erfolgt für den Behandlungszeitraum von 24 Wochen, da für den Behandlungszeitraum von 12 Wochen keine relevanten Daten für den Vergleich Nalmefen vs. Placebo vorlagen.				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

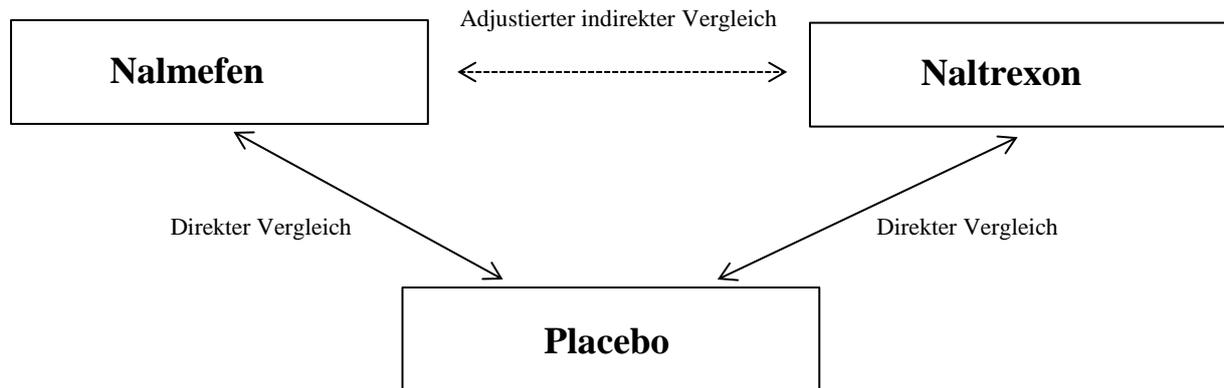


Abbildung 4-75: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Nalmefen und Naltrexon

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-160: Operationalisierung für den Endpunkt Schlaflosigkeit

Studie	Operationalisierung
Nalmefen	
12014A	Gesamtrate des Auftretens von Schlaflosigkeit in dem Zeitraum nach der Einnahme der ersten Medikation oder am gleichen Tag der ersten Medikationseinnahme bis Woche 24. TEAEs, die vom selben Patienten mehr als einmal berichtet wurden, wurden nur einmal pro Periode gezählt und dabei wurde die maximale berichtete Intensität verwendet. Die Kodierung erfolgte durch Anwendung des geringsten Levels gemäß MedDRA Version 13.0.
12023A	Gesamtrate des Auftretens von Schlaflosigkeit in dem Zeitraum nach der Einnahme der ersten Medikation oder am gleichen Tag der ersten Medikationseinnahme bis Woche 24. TEAEs, die vom selben Patienten mehr als einmal berichtet wurden, wurden nur einmal pro Periode gezählt und dabei wurde die maximale berichtete Intensität verwendet. Die Kodierung erfolgte durch Anwendung des geringsten Levels gemäß MedDRA Version 13.0.
12013A	Gesamtrate des Auftretens von Schlaflosigkeit in dem Zeitraum nach der Einnahme der ersten Medikation oder am gleichen Tag der ersten Medikationseinnahme bis Woche 52. TEAEs, die vom selben Patienten mehr als einmal berichtet wurden, wurden nur einmal pro Periode gezählt und dabei wurde die maximale berichtete Intensität verwendet. Die Kodierung erfolgte durch Anwendung des geringsten Levels gemäß MedDRA Version 13.0.
CPH-101-801	Gesamtrate des Auftretens von Schlaflosigkeit in dem Zeitraum nach der Einnahme der ersten Medikation oder am gleichen Tag der ersten Medikationseinnahme bis Woche 28. Die Kodierung erfolgte durch Anwendung des geringsten Levels gemäß MedDRA Version 13.0.

Naltrexon	
Heinäälä 2001 (NTX17)	Gesamtrate des Auftretens von Schlaflosigkeit. Unerwünschte Ereignisse wurden alle 2 Wochen bzw. monatlich während der 32-wöchigen Studiendauer dokumentiert.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Tabelle 4-161: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Schlaflosigkeit

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nalmefen						
12014A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
12023A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
12013A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CPH-101-801	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Naltrexon						
Heinäälä 2001 NTX17	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

12014A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schlaflosigkeit“ der Studie 12014A wird insgesamt mit „niedrig“ eingestuft.

12023A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schlaflosigkeit“ der Studie 12023A wird insgesamt mit „niedrig“ eingestuft.

12013A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schlaflosigkeit“ der Studie 12013A wird insgesamt mit „niedrig“ eingestuft.

CPH-101-0801

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schlaflosigkeit“ der Studie CPH-101-0801 wird insgesamt mit „niedrig“ eingestuft.

Heinälä 2001 (NTX17)

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die ITT Population wurde für die Ermittlung der Sicherheitsanalysen eingesetzt. Die Umsetzung des ITT Prinzips ist daher adäquat. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, wurden nicht berichtet.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schlaflosigkeit“ der Studie NTX17 wird als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse gesamt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Ergebnisse der Einzelstudien

Tabelle 4-162: Ergebnisse für den Endpunkt Schlaflosigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, APTS)

Studie	Baseline n	Schlaflosigkeit n (%)	Relatives Risiko [95% KI] p-Wert
12014A			6,29
Nalmefen	179	20 (11,2)	[1,91; 20,80]
Placebo	169	3 (1,8)	p=0,0004
12023A			2,51
Nalmefen	152	29 (19,1)	[1,33; 4,74]
Placebo	158	12 (7,6)	p=0,0040
12013A			5,83
Nalmefen	144	20 (13,9)	[0,81; 42,20]
Placebo	42	1 (2,4)	p=0,0493
CPH-101-801			2,55
Nalmefen	99	32 (32,3)	[1,30; 5,00]
Placebo	71	9 (12,7)	p=0,0035
n: Anzahl der Patienten *APTS: All Patients Treated Set Quellen: Lundbeck 2014e			

Tabelle 4-163: Ergebnisse für den Endpunkt Schlaflosigkeit aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT)

Studie	Baseline n	Schlaflosigkeit n (%)	Relatives Risiko [95% KI] p-Wert
Heinälä 2001 (NTX17)			
32 Wochen			
Naltrexon	63	2 (3,2)	na
Placebo	58	3 (5,2)	
Naltrexondosierung 50 mg/Tag			

Das Auftreten des unerwünschten Ereignisses Schlaflosigkeit schwankte zwischen 2,4% und 19,1%. Unter Nalmefen bzw. Naltrexon trat Schlaflosigkeit meist häufiger auf als unter Placebo. Es wurden keine Aussagen zur statistischen Signifikanz der Ergebnisse gemacht.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnis des indirekten Vergleichs

Es werden die Ergebnisse zum Relativen Risiko dargestellt. Ergebnisse zum Odds Ratio und zur Risikodifferenz sind im Bericht des indirekten Vergleiches dargestellt (Schnitker/Schnitker 2014c).

Die Studien 12014A, 12023A, 12013A, CPH-101-0801 und NTX17 sind aufgrund des ähnlichen Studiendesigns und der ähnlichen Fragestellung vergleichbar.

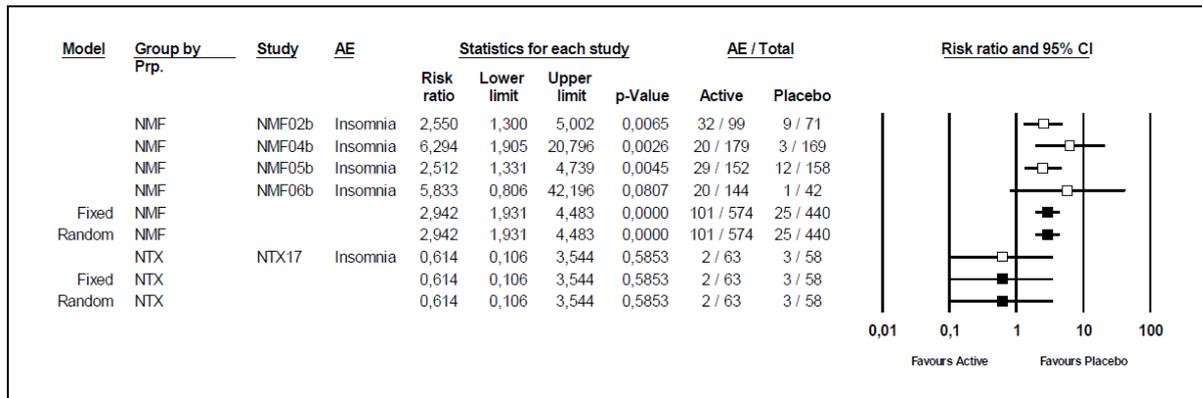


Abbildung 4-76: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Schlaflosigkeit aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Naltrexon - Relatives Risiko
 [NMF02b = CPH-101-0801; NMF04b = 12014A; NMF05b = 12023A; NMF06b = 12013A]

Tabelle 4-164: Ergebnis für den Endpunkt Schlaflosigkeit aus dem indirekten Vergleich – Relatives Risiko

Meta-Analyse	Effektstärke		Heterogenität	Indirekter Vergleich Nalmefen vs Naltrexon	
	Relatives Risiko	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Relatives Risiko [95 % KI]	p-Wert
Nalmefen vs Placebo	2,942	p<0,001 [1,931; 4,483]	0,0% p=0,489	4,79 [0,79; 29,09]	p=0,088
Naltrexon vs Placebo	0,614	p=0,585 [0,106; 3,544]	0,0% p=1,000		

KI: Konfidenzintervall

Der Gesamtschätzer Relatives Risiko Nalmefen versus Naltrexon zeigte bei homogener Datenlage (I² = 0.0 % Nalmefen Studien; I² = 0.0 % Naltrexon Studien) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Nalmefen und Naltrexon (Relatives Risiko [95%-KI]: 4,79 [0,79; 29,09]; p = 0,088).

Die Studienergebnisse und somit auch die Ergebnisse des indirekten Vergleichs sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Zum einen sind die Patienteneigenschaften (Geschlecht, Alter) und der Patientenstatus (ambulant), der in den eingeschlossenen Studien untersuchten Patienten, vergleichbar mit dem deutschen Versorgungskontext. Zum anderen

wurde sowohl in allen Nalmefen-Studien als auch in allen Naltrexon-Studien die Pharmakotherapie von einer psychosozialen Therapie begleitet, was dem Zulassungsstatus von Nalmefen in Deutschland entspricht.

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen Nalmefen und Naltrexon vor, weshalb eine Konsistenzprüfung entfällt.

4.3.2.1.3.1.13 Kopfschmerzen – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-165: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Verum Nalmefen	Placebo	Verum Naltrexon
Nalmefen				
4	12014A	•	•	
	12023A	•	•	
	12013A	•	•	
	CPH-101-801	•	•	
Naltrexon				
	Heinälä 2001 (NTX17)		•	•
* Die Auswertung des Endpunktes Kopfschmerzen erfolgt für den Behandlungszeitraum von 24 Wochen, da für den Behandlungszeitraum von 12 Wochen keine relevanten Daten für den Vergleich Nalmefen vs. Placebo vorlagen.				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

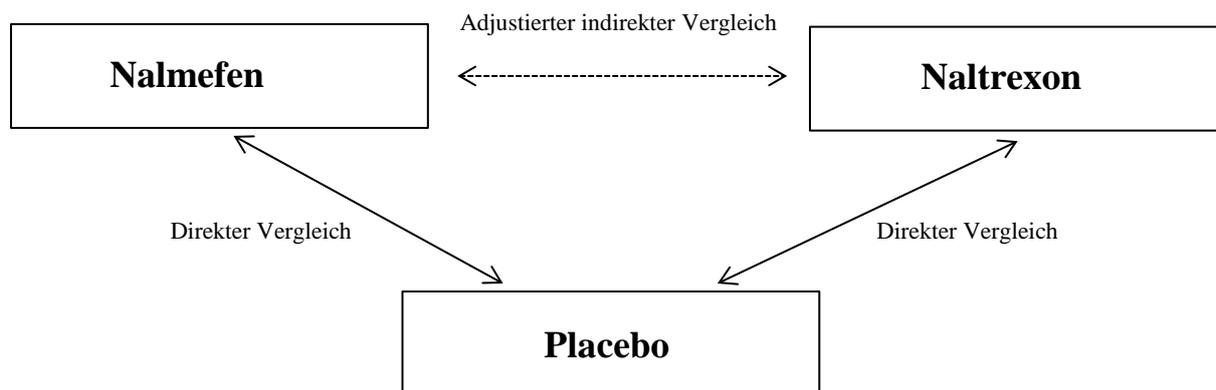


Abbildung 4-77: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Nalmefen und Naltrexon

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-166: Operationalisierung für den Endpunkt Kopfschmerzen

Studie	Operationalisierung
Nalmefen	
12014A	Gesamtrate des Auftretens von Kopfschmerzen in dem Zeitraum nach der Einnahme der ersten Medikation oder am gleichen Tag der ersten Medikationseinnahme bis Woche 24. TEAEs, die vom selben Patienten mehr als einmal berichtet wurden, wurden nur einmal pro Periode gezählt und dabei wurde die maximale berichtete Intensität verwendet. Die Kodierung erfolgte durch Anwendung des geringsten Levels gemäß MedDRA Version 13.0.
12023A	Gesamtrate des Auftretens von Kopfschmerzen in dem Zeitraum nach der Einnahme der ersten Medikation oder am gleichen Tag der ersten Medikationseinnahme bis Woche 24. TEAEs, die vom selben Patienten mehr als einmal berichtet wurden, wurden nur einmal pro Periode gezählt und dabei wurde die maximale berichtete Intensität verwendet. Die Kodierung erfolgte durch Anwendung des geringsten Levels gemäß MedDRA Version 13.0.
12013A	Gesamtrate des Auftretens von Kopfschmerzen in dem Zeitraum nach der Einnahme der ersten Medikation oder am gleichen Tag der ersten Medikationseinnahme bis Woche 52. TEAEs, die vom selben Patienten mehr als einmal berichtet wurden, wurden nur einmal pro Periode gezählt und dabei wurde die maximale berichtete Intensität verwendet. Die Kodierung erfolgte durch Anwendung des geringsten Levels gemäß MedDRA Version 13.0.
CPH-101-801	Gesamtrate des Auftretens von Kopfschmerzen in dem Zeitraum nach der Einnahme der ersten Medikation oder am gleichen Tag der ersten Medikationseinnahme bis Woche 28. Die Kodierung erfolgte durch Anwendung des geringsten Levels gemäß MedDRA Version 13.0.

Naltrexon	
Heinälä 2001 (NTX17)	Gesamtrate des Auftretens von Kopfschmerzen. Unerwünschte Ereignisse wurden alle 2 Wochen bzw. monatlich während der 32-wöchigen Studiendauer dokumentiert.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Tabelle 4-167: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Kopfschmerzen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nalmefen						
12014A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
12023A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
12013A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CPH-101-801	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Naltrexon						
Heinälä 2001 NTX17	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

12014A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ der Studie 12014A wird insgesamt mit „niedrig“ eingestuft.

12023A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ der Studie 12023A wird insgesamt mit „niedrig“ eingestuft.

12013A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ der Studie 12013A wird insgesamt mit „niedrig“ eingestuft.

CPH-101-0801

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ der Studie CPH-101-0801 wird insgesamt mit „niedrig“ eingestuft.

Heinälä 2001 (NTX17)

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die ITT Population wurde für die Ermittlung der Sicherheitsanalysen eingesetzt. Die Umsetzung des ITT Prinzips ist daher adäquat. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, wurden nicht berichtet.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Kopfschmerzen“ der Studie NTX17 wird als „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse gesamt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Ergebnisse der Einzelstudien

Tabelle 4-168: Ergebnisse für den Endpunkt Kopfschmerzen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, APTS)

Studie	Baseline n	Kopfschmerzen n (%)	Relatives Risiko [95% KI] p-Wert
12014A			1,42
Nalmefen	179	27 (15,1)	[0,81; 2,47]
Placebo	169	18 (10,7)	p=0,2637
12023A			1,32
Nalmefen	152	19 (12,5)	[0,69; 2,50]
Placebo	158	15 (9,5)	p=0,4684
12013A			2,04
Nalmefen	144	14 (9,7)	[0,48; 8,63]
Placebo	42	2 (4,8)	p=0,5311
CPH-101-801			0,76
Nalmefen	99	16 (16,2)	[0,41; 1,44]
Placebo	71	15 (21,1)	p=0,4269
n: Anzahl der Patienten *APTS: <i>All Patients Treated Set</i> Quellen: Lundbeck 2014e			

Tabelle 4-169: Ergebnisse für den Endpunkt Kopfschmerzen aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT)

Studie	Baseline n	Kopfschmerzen n (%)	Relatives Risiko [95% KI] p-Wert
Heinälä 2001 (NTX17)			
32 Wochen			
Naltrexon	63	6 (9,5)	na
Placebo	58	10 (17,2)	
Naltrexondosierung 50 mg/Tag			

Das Auftreten des unerwünschten Ereignisses Kopfschmerzen schwankte zwischen 4,8% und 21,1%. Unter Nalmefen bzw. Naltrexon traten Kopfschmerzen meist häufiger auf als unter Placebo. Es wurden keine Aussagen zur statistischen Signifikanz der Ergebnisse gemacht.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnis des indirekten Vergleichs

Es werden die Ergebnisse zum Relativen Risiko dargestellt. Ergebnisse zum Odds Ratio und zur Risikodifferenz sind im Bericht des indirekten Vergleiches dargestellt (Schnitker/Schnitker 2014c).

Die Studien 12014A, 12023A, 12013A, CPH-101-0801 und NTX17 sind aufgrund des ähnlichen Studiendesigns und der ähnlichen Fragestellung vergleichbar.

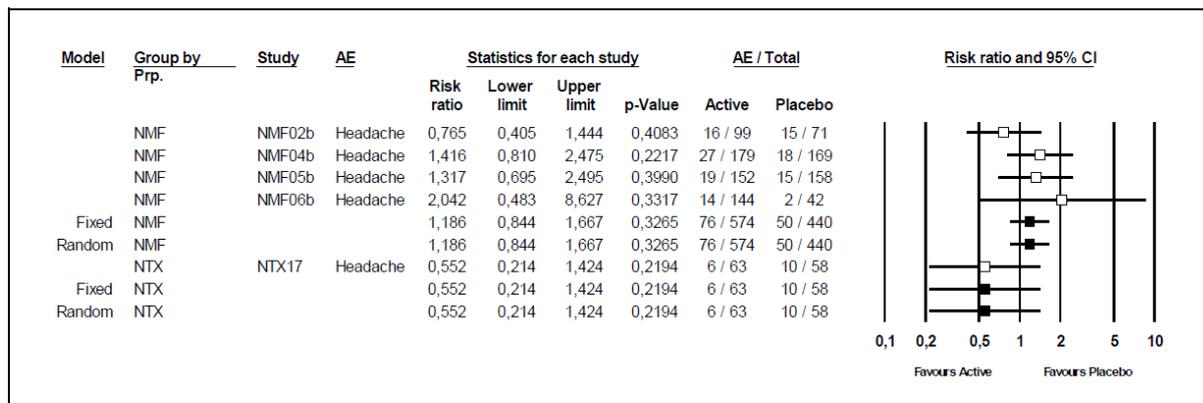


Abbildung 4-78: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Kopfschmerzen aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Naltrexon - Relatives Risiko
 [NMF02b = CPH-101-0801; NMF04b = 12014A; NMF05b = 12023A; NMF06b = 12013A]

Tabelle 4-170: Ergebnis für den Endpunkt Kopfschmerzen aus dem indirekten Vergleich – Relatives Risiko

Meta-Analyse	Effektstärke		Heterogenität	Indirekter Vergleich Nalmefen vs Naltrexon	
	Relatives Risiko	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Relatives Risiko [95 % KI]	p-Wert
Nalmefen vs Placebo	1,186	P=0,327 [0,844; 1,667]	0,0% p=0,412	2,15 [0,78; 5,87]	p=0,137
Naltrexon vs Placebo	0,552	p=0,219 [0,214; 1,424]	0,0% p=1,000		

KI: Konfidenzintervall

Der Gesamtschätzer Relatives Risiko Nalmefen versus Naltrexon zeigte bei homogener Datenlage (I² = 0.0 % Nalmefen Studien; I² = 0,0% Naltrexon Studien) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Nalmefen und Naltrexon (Relatives Risiko [95%-KI]: 2,15 [0,78; 5,87]; p = 0,137) für den Endpunkt Kopfschmerzen.

Die Studienergebnisse und somit auch die Ergebnisse des indirekten Vergleichs sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Zum einen sind die Patienteneigenschaften (Geschlecht, Alter) und der Patientenstatus (ambulant), der in den eingeschlossenen Studien untersuchten Patienten, vergleichbar mit dem deutschen Versorgungskontext. Zum anderen

wurde sowohl in allen Nalmefen-Studien als auch in allen Naltrexon-Studien die Pharmakotherapie von einer psychosozialen Therapie begleitet, was dem Zulassungsstatus von Nalmefen in Deutschland entspricht.

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen Nalmefen und Naltrexon vor, weshalb eine Konsistenzprüfung entfällt.

4.3.2.1.3.1.14 Müdigkeit – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-171: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Verum Nalmefen	Placebo	Verum Naltrexon
Nalmefen				
4	12014A	•	•	
	12023A	•	•	
	12013A	•	•	
	CPH-101-801	•	•	
Naltrexon				
2	Heinälä 2001 (NTX17)		•	•
	O'Malley 2003 (NTX33)		•	•
* Die Auswertung des Endpunktes Müdigkeit erfolgt für den Behandlungszeitraum von 24 Wochen, da für den Behandlungszeitraum von 12 Wochen keine relevanten Daten für den Vergleich Nalmefen vs. Placebo vorlagen.				

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

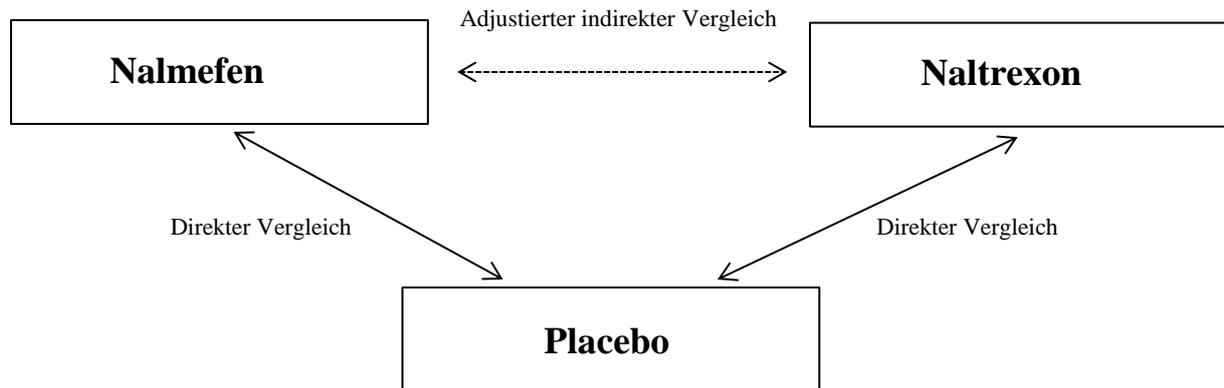


Abbildung 4-79: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Nalmefen und Naltrexon

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-172: Operationalisierung für den Endpunkt Müdigkeit

Studie	Operationalisierung
Nalmefen	
12014A	Gesamtrate des Auftretens von Müdigkeit in dem Zeitraum nach der Einnahme der ersten Medikation oder am gleichen Tag der ersten Medikationseinnahme bis Woche 24. TEAEs, die vom selben Patienten mehr als einmal berichtet wurden, wurden nur einmal pro Periode gezählt und dabei wurde die maximale berichtete Intensität verwendet. Die Kodierung erfolgte durch Anwendung des geringsten Levels gemäß MedDRA Version 13.0.
12023A	Gesamtrate des Auftretens von Müdigkeit in dem Zeitraum nach der Einnahme der ersten Medikation oder am gleichen Tag der ersten Medikationseinnahme bis Woche 24. TEAEs, die vom selben Patienten mehr als einmal berichtet wurden, wurden nur einmal pro Periode gezählt und dabei wurde die maximale berichtete Intensität verwendet. Die Kodierung erfolgte durch Anwendung des geringsten Levels gemäß MedDRA Version 13.0.
12013A	Gesamtrate des Auftretens von Müdigkeit in dem Zeitraum nach der Einnahme der ersten Medikation oder am gleichen Tag der ersten Medikationseinnahme bis Woche 52. TEAEs, die vom selben Patienten mehr als einmal berichtet wurden, wurden nur einmal pro Periode gezählt und dabei wurde die maximale berichtete Intensität verwendet. Die Kodierung erfolgte durch Anwendung des geringsten Levels gemäß MedDRA Version 13.0.
CPH-101-801	Gesamtrate des Auftretens von Müdigkeit in dem Zeitraum nach der Einnahme der ersten Medikation oder am gleichen Tag der ersten Medikationseinnahme bis Woche 28. Die Kodierung erfolgte durch Anwendung des geringsten Levels gemäß MedDRA Version 13.0.

Naltrexon	
Heinäälä 2001 (NTX17)	Gesamtrate des Auftretens von Müdigkeit. Unerwünschte Ereignisse wurden alle 2 Wochen bzw. monatlich während der 32-wöchigen Studiendauer dokumentiert.
O'Malley 2003 (NTX33)	Gesamtrate des Auftretens von Müdigkeit. Unerwünschte Ereignisse wurden bei allen Studienvisiten (Woche 0-4 2-wöchentlich, danach 4-wöchentlich) mittels SAFTEE GI (<i>Systematic Assessment for Treatment Emergent Events-General Inquiry</i>) erfasst.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Tabelle 4-173: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Müdigkeit

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nalmefen						
12014A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
12023A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
12013A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CPH-101-801	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Naltrexon						
Heinäälä 2001 NTX17	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
O'Malley 2003 NTX33	niedrig	ja	ja	ja	nein	Hoch

12014A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-*Nalmefen (Selincro®)*

Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Müdigkeit“ der Studie 12014A wird insgesamt mit „niedrig“ eingestuft.

12023A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Müdigkeit“ der Studie 12023A wird insgesamt mit „niedrig“ eingestuft.

12013A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Müdigkeit“ der Studie 12013A wird insgesamt mit „niedrig“ eingestuft.

CPH-101-0801

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Müdigkeit“ der Studie CPH-101-0801 wird insgesamt mit „niedrig“ eingestuft.

Heinälä 2001 (NTX17)

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die ITT Population wurde für die Ermittlung der Sicherheitsanalysen eingesetzt. Die Umsetzung des ITT Prinzips ist daher adäquat. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, wurden nicht berichtet.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Müdigkeit“ der Studie NTX17 wird als „niedrig“ eingestuft.

O'Malley 2003 (NTX33)

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Unerwünschter Ereignisse wurden anhand der doppelblinden Studien 2 und 3 ermittelt. Die Analyse des Endpunktes erfolgte anhand der ITT Population. In den Studien 2 und 3 wurden die Responder der Studie 1 (unverblindete Naltrexon-Behandlung) eingeschlossen und randomisiert auf die Behandlung Naltrexon oder Placebo. Die Auswertungen der Studie 2 und 3 basieren daher ausschließlich auf Patienten, die zu Beginn der Studie bereits einer 12-wöchigen Therapie mit Naltrexon ausgesetzt waren, eine Response auf Naltrexon zeigten und einer Weiterbehandlung in dieser Studie zugestimmt haben. Eine relevante Verzerrung des Ergebnisses dieses Endpunktes ist daher nicht auszuschließen. Dies führt zu einer Hochstufung des Verzerrungspotentials für diesen Endpunkt.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Müdigkeit“ der Studie NTX33 wird demnach als „hoch“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse gesamt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Ergebnisse der Einzelstudien

Tabelle 4-174: Ergebnisse für den Endpunkt Müdigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, APTS)

Studie	Baseline n	Müdigkeit n (%)	Relatives Risiko [95% KI] p-Wert
12014A			1,77
Nalmefen	179	30 (16,8)	[1,00; 3,13]
Placebo	169	16 (9,5)	p=0,0568
12023A			1,04
Nalmefen	152	4 (2,6)	[0,26; 4,08]
Placebo	158	4 (2,5)	p=1,0000
12013A			1,31
Nalmefen	144	9 (6,3)	[0,29; 5,84]
Placebo	42	2 (4,8)	p=1,0000
CPH-101-801			2,15
Nalmefen	99	33 (33,3)	[1,17; 3,96]
Placebo	71	11 (15,5)	p=0,0124
n: Anzahl der Patienten *APTS: All Patients Treated Set Quellen: Lundbeck 2014e			

Tabelle 4-175: Ergebnisse für den Endpunkt Müdigkeit aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT)

Studie	Baseline n	Müdigkeit n (%)	Relatives Risiko [95% KI] p-Wert
Heinälä 2001 (NTX17)			
32 Wochen			
Naltrexon	63	9 (14,3)	na
Placebo	58	4 (6,9)	
O'Malley 2003 (NTX33)			
24 Wochen			
Naltrexon	56	6 (10,7)	na
Placebo	57	0 (0,0)	
Naltrexondosierung 50 mg/Tag			

Das Auftreten des unerwünschten Ereignisses Müdigkeit schwankte zwischen 0,0% und 33,3%. Unter Nalmefen bzw. Naltrexon trat Müdigkeit häufiger auf als unter Placebo. Es wurden keine Aussagen zur statistischen Signifikanz der Ergebnisse gemacht.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnis des indirekten Vergleichs

Es werden die Ergebnisse zum Relativen Risiko dargestellt. Ergebnisse zum Odds Ratio und zur Risikodifferenz sind im Bericht des indirekten Vergleiches dargestellt (Schnitker/Schnitker 2014c).

Die Studien 12014A, 12023A, 12013A, CPH-101-0801, NTX17 und NTX33 sind aufgrund des ähnlichen Studiendesigns und der ähnlichen Fragestellung vergleichbar.

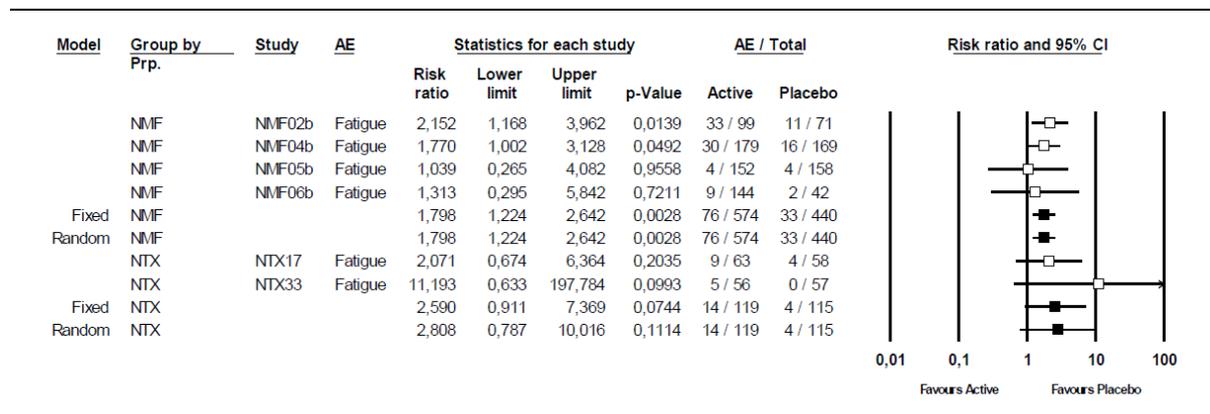


Abbildung 4-80: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Müdigkeit aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Naltrexon - Relatives Risiko

[NMF02b = CPH-101-0801; NMF04b = 12014A; NMF05b = 12023A; NMF06b = 12013A]

Tabelle 4-176: Ergebnis für den Endpunkt Müdigkeit aus dem indirekten Vergleich – Relatives Risiko

Meta-Analyse	Effektstärke		Heterogenität	Indirekter Vergleich Nalmefen vs Naltrexon	
	Relatives Risiko	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Relatives Risiko [95 % KI]	p-Wert
Nalmefen vs Placebo	1,798	P=0,003 [1,224; 2,642]	0,0% p=0,412	0,64 [0,17; 2,42]	p=0,510
Naltrexon vs Placebo	2,808	p=0,111 [0,787; 10,016]	13,0% p=0,284		

KI: Konfidenzintervall

Der Gesamtschätzer Relatives Risiko Nalmefen versus Naltrexon zeigte bei teilweise unbedeutender Heterogenität ($I^2 = 0.0\%$ Nalmefen Studien; $I^2 = 13,0\%$ Naltrexon Studien) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Nalmefen und Naltrexon (Relatives Risiko [95%-KI]: 0,64 [0,17; 2,42]; $p = 0,510$) für den Endpunkt Müdigkeit.

Die Studienergebnisse und somit auch die Ergebnisse des indirekten Vergleichs sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Zum einen sind die Patienteneigenschaften (Geschlecht, Alter) und der Patientenstatus (ambulant), der in den eingeschlossenen Studien untersuchten Patienten, vergleichbar mit dem deutschen Versorgungskontext. Zum anderen wurde sowohl in allen Nalmefen-Studien als auch in allen Naltrexon-Studien die Pharmakotherapie von einer psychosozialen Therapie begleitet, was dem Zulassungsstatus von Nalmefen in Deutschland entspricht.

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen Nalmefen und Naltrexon vor, weshalb eine Konsistenzprüfung entfällt.

4.3.2.1.3.1.15 Schläfrigkeit – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des

indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-177: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden*

Anzahl Studien	Studie	Verum Nalmefen	Placebo	Verum Naltrexon
Nalmefen				
4	12014A	●	●	
	12023A	●	●	
	12013A	●	●	
	CPH-101-801	●	●	
Naltrexon				
1	O'Malley 2008 (NTX51)		●	●

* Die Auswertung des Endpunktes Schläfrigkeit erfolgt für den Behandlungszeitraum von 24 Wochen, da für den Behandlungszeitraum von 12 Wochen keine relevanten Daten für den Vergleich Nalmefen vs. Placebo vorlagen.

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

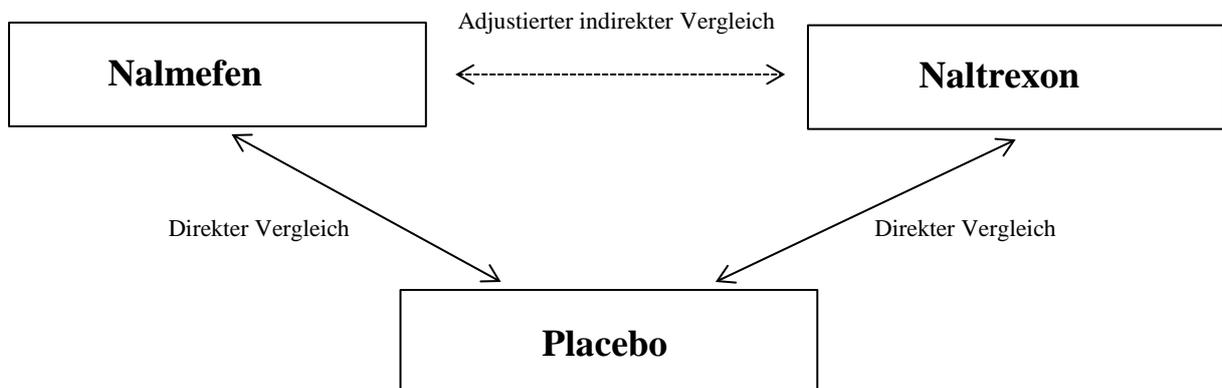


Abbildung 4-81: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs zwischen Nalmefen und Naltrexon

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-178: Operationalisierung für den Endpunkt Schläfrigkeit

Studie	Operationalisierung
Nalmefen	
12014A	Gesamtrate des Auftretens von Schläfrigkeit in dem Zeitraum nach der Einnahme der ersten Medikation oder am gleichen Tag der ersten Medikationseinnahme bis Woche 24. TEAEs, die vom selben Patienten mehr als einmal berichtet wurden, wurden nur einmal pro Periode gezählt und dabei wurde die maximale berichtete Intensität verwendet. Die Kodierung erfolgte durch Anwendung des geringsten Levels gemäß MedDRA Version 13.0.
12023A	Gesamtrate des Auftretens von Schläfrigkeit in dem Zeitraum nach der Einnahme der ersten Medikation oder am gleichen Tag der ersten Medikationseinnahme bis Woche 24. TEAEs, die vom selben Patienten mehr als einmal berichtet wurden, wurden nur einmal pro Periode gezählt und dabei wurde die maximale berichtete Intensität verwendet. Die Kodierung erfolgte durch Anwendung des geringsten Levels gemäß MedDRA Version 13.0.
12013A	Gesamtrate des Auftretens von Schläfrigkeit in dem Zeitraum nach der Einnahme der ersten Medikation oder am gleichen Tag der ersten Medikationseinnahme bis Woche 52. TEAEs, die vom selben Patienten mehr als einmal berichtet wurden, wurden nur einmal pro Periode gezählt und dabei wurde die maximale berichtete Intensität verwendet. Die Kodierung erfolgte durch Anwendung des geringsten Levels gemäß MedDRA Version 13.0.
CPH-101-801	Gesamtrate des Auftretens von Schläfrigkeit in dem Zeitraum nach der Einnahme der ersten Medikation oder am gleichen Tag der ersten Medikationseinnahme bis Woche 28. Die Kodierung erfolgte durch Anwendung des geringsten Levels gemäß MedDRA Version 13.0.
Naltrexon	
O'Malley 2008 (NTX51)	Gesamtrate des Auftretens von Schläfrigkeit. Unerwünschte Ereignisse wurden während jeder Studienvisite (Woche 0-4 wöchentlich, Woche 5-8 2-wöchentlich, danach monatlich) durch Krankenschwestern oder ärztliche Assistenten erfasst.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Tabelle 4-179: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Schläfrigkeit

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nalmefen						
12014A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
12023A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
12013A	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CPH-101-801	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Naltrexon						
O'Malley 2008 NTX51	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

12014A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schläfrigkeit“ der Studie 12014A wird insgesamt mit „niedrig“ eingestuft.

12023A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schläfrigkeit“ der Studie 12023A wird insgesamt mit „niedrig“ eingestuft.

12013A

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schläfrigkeit“ der Studie 12013A wird insgesamt mit „niedrig“ eingestuft.

CPH-101-0801

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Die Endpunkterheber waren zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schläfrigkeit“ der Studie CPH-101-0801 wird insgesamt mit „niedrig“ eingestuft.

O'Malley 2008 (NTX51)

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als „niedrig“ eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2). Alle Studienbeteiligten (Patienten, Studienpersonal) waren bezüglich der Zuordnung zur Pharmakotherapie verblindet. Die Datenanalyse wurde nach dem ITT-Prinzip durchgeführt. Die Berichterstattung erfolgte für diesen Endpunkt ergebnisunabhängig. Es zeigen sich keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schläfrigkeit“ der Studie NTX51 wird insgesamt mit „niedrig“ eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse gesamt für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Ergebnisse der Einzelstudien

Tabelle 4-180: Ergebnisse für den Endpunkt Schläfrigkeit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zielpopulation, APTS)

Studie	Baseline n	Schläfrigkeit n (%)	Relatives Risiko [95% KI] p-Wert
12014A			2,83
Nalmefen	179	3 (1,7)	[0,30; 26,96]
Placebo	169	1 (0,6)	p=0,6235
12023A			1,46
Nalmefen	152	7 (4,6)	[0,47; 4,49]
Placebo	158	5 (3,2)	p=0,5670
12013A			0,97
Nalmefen	144	10 (6,9)	[0,28; 3,37]
Placebo	42	3 (7,1)	p=1,0000
CPH-101-801			na
Nalmefen	99	2 (2,0)	
Placebo	71	0 (0,0)	
n: Anzahl der Patienten *APTS: All Patients Treated Set Quellen: Lundbeck 2014e			

Tabelle 4-181: Ergebnisse für den Endpunkt Schläfrigkeit aus RCT für indirekte Vergleiche (ITT)

Studie	Baseline n	Schläfrigkeit n (%)	Relatives Risiko [95% KI] p-Wert
O'Malley 2008 (NTX51)			
16 Wochen			
Naltrexon	34	12 (35,3)	na
Placebo	34	9 (26,5)	
Naltrexondosierung 50 mg/Tag			

Das Auftreten des unerwünschten Ereignisses Schläfrigkeit schwankte zwischen 0% und 35,3%. Unter Nalmefen bzw. Naltrexon trat Schläfrigkeit meist häufiger auf als unter Placebo. Es wurden keine Aussagen zur statistischen Signifikanz der Ergebnisse gemacht.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse:* Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- *Ergebnisse zu den Effekten:* Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- *Konsistenzprüfung:* Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Ergebnis des indirekten Vergleichs

Es werden die Ergebnisse zum Relativen Risiko dargestellt. Ergebnisse zum Odds Ratio und zur Risikodifferenz sind im Bericht des indirekten Vergleiches dargestellt (Schnitker/Schnitker 2014c).

Die Studien 12014A, 12023A, 12013A, CPH-101-0801 und NTX51 sind aufgrund des ähnlichen Studiendesigns und der ähnlichen Fragestellung vergleichbar. Die Ergebnisse sind homogen.

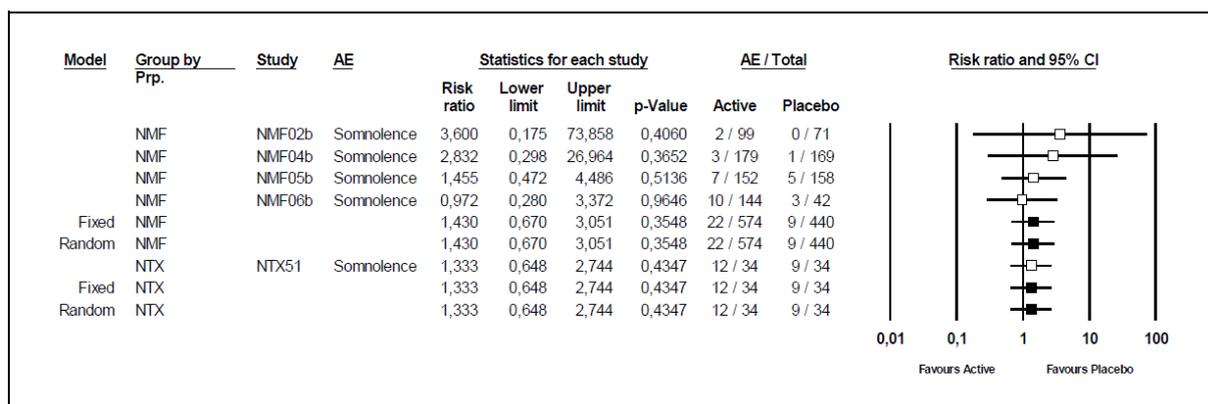


Abbildung 4-82: Indirekter Vergleich für den Endpunkt Schläfrigkeit aus den eingeschlossenen RCT von Nalmefen versus Naltrexon - Relatives Risiko [NMF02b = CPH-101-0801; NMF04b = 12014A; NMF05b = 12023A; NMF06b = 12013A]

Tabelle 4-182: Ergebnis für den Endpunkt Schläfrigkeit aus dem indirekten Vergleich – Relatives Risiko

Meta-Analyse	Effektstärke		Heterogenität	Indirekter Vergleich Nalmefen vs Naltrexon	
	Relatives Risiko	p-Wert [95 % KI]	I ² p-Wert	Relatives Risiko [95 % KI]	p-Wert
Nalmefen vs Placebo	1,430	P=0,355 [0,670; 3,051]	0,0% p=0,781	1,07 [0,38; 3,05]	p=0,896
Naltrexon vs Placebo	1,333	p=0,435 [0,648; 2,744]	0,0% p=1,000		

KI: Konfidenzintervall

Der Gesamtschätzer Relatives Risiko Nalmefen versus Naltrexon zeigte bei homogener Datenlage ($I^2 = 0.0$ % Nalmefen Studien; $I^2 = 0.0\%$ Naltrexon Studien) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Nalmefen und Naltrexon (Relatives Risiko [95%-KI]: 1,07 [0,38; 3,05]; $p = 0,896$) für den Endpunkt Schläfrigkeit.

Die Studienergebnisse und somit auch die Ergebnisse des indirekten Vergleichs sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Zum einen sind die Patienteneigenschaften (Geschlecht, Alter) und der Patientenstatus (ambulant), der in den eingeschlossenen Studien untersuchten Patienten, vergleichbar mit dem deutschen Versorgungskontext. Zum anderen wurde sowohl in allen Nalmefen-Studien als auch in allen Naltrexon-Studien die Pharmakotherapie von einer psychosozialen Therapie begleitet, was dem Zulassungsstatus von Nalmefen in Deutschland entspricht.

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen Nalmefen und Naltrexon vor, weshalb eine Konsistenzprüfung entfällt.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

4.3.2.1.3.2.1 Subgruppenanalysen aus Naltrexon RCT

Es wurde nur in einer Naltrexon Studie (O'Malley et al. 2008, NTX51) a priori Subgruppen geplant. Bei dieser Studie handelt es sich um folgende Subgruppen:

- Einheimische und nicht einheimische Bewohner Alaskas
- Homozygote und nicht homozygote Allelträger des Gens Asn40

Einheimische und nicht einheimische Bewohner Alaskas

Für diese Subgruppe wurden die Endpunkte HDD, DpDD und GGT ausgewertet. In keinem der Endpunkte fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied.

Homozygote und nicht homozygote Allelträger des Gens Asn40

Diese Subgruppe wurde in keinem der in diesem Dossier relevanten Endpunkte untersucht.

Keine der Subgruppenanalysen hat Auswirkungen auf den indirekten Vergleich zwischen Nalmefen und Naltrexon.

4.3.2.1.3.2.2 Subgruppenanalysen – Indirekte Vergleiche aus RCT

Hinsichtlich der primären Endpunkte *Trinkhäufigkeit* und *Trinkmenge* wurden die Interaktionstests zu den Effektmodifikatoren Geschlecht, Alter und Region untersucht. Eine Stratifizierung nach Krankheitsschwere konnte aufgrund fehlender Daten in den Studien mit Naltrexon nicht dargestellt werden. Die Analysen werden für den in Deutschland gültigen maximalen Behandlungszeitraum und a priori festgelegten Studienzeitraum von 24 Wochen dargestellt. Es wurden alle relevanten Nalmefen und Naltrexon Studien herangezogen, sofern entsprechende Daten vorhanden waren. Die resultierenden Studien sind in den entsprechenden Ergebnistabellen der Subgruppenanalyse ausgewiesen.

Stratifizierung nach Geschlecht

Der Anteil der Männer betrug in den relevanten Nalmefen Studien 62% bis 81%, und in den relevanten Naltrexon Studien 53% bis 100%. Da eine Trennung in 100% Frauen und 100% Männer aufgrund der vorliegenden Naltrexon Studien nicht möglich war, wurde der Trennwert für die Subgruppe Geschlecht bei 75% gewählt, um eine annähernden Anhalt über die Effektmodifikation Geschlecht zu erhalten.

Es werden folgende Subgruppen *Geschlecht* definiert:

- Anteil Männer < 75%
- Anteil Männer \geq 75 %

Stratifizierung nach Alter

Der Median des mittleren Lebensalters in den relevanten Studien betrug 45 Jahre. Basierend auf diesem Median wurde der Cut-off für die Altersstratifizierung gewählt.

Es wurden folgende Subgruppen Alter definiert:

- mittleres Alter > 45 Jahre
- mittleres Alter \leq 45 Jahre

Stratifizierung nach Region

Es lagen zwei Naltrexon Studien für die Subgruppenauswertung nach 24 Wochen vor. NTX04 wurde in Europa durchgeführt und NTX51 wurde in den Vereinigten Staaten von Amerika durchgeführt. Demnach wurden die Ergebnisse nach den Regionen *Europa* und *USA* stratifiziert.

4.3.2.1.3.2.2.1 Ausmaß der Trinkhäufigkeit stratifiziert nach Geschlecht

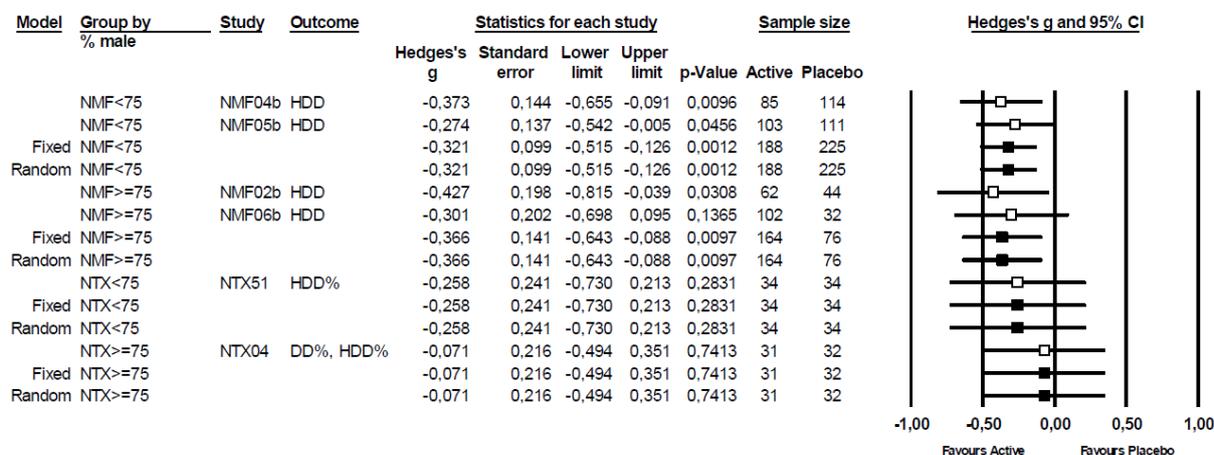


Abbildung 4-83: Meta-Analyse Ausmaß der Trinkhäufigkeit stratifiziert nach Geschlecht nach 24 Wochen

Tabelle 4-183: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Einfluss Geschlecht auf den Endpunkt Trinkhäufigkeit nach 24 Wochen

Fixed effect model				
Group	NMF < 75%	NMF ≥ 75%	NTX < 75%	NTX ≥ 75%
Heterogeneity	I ² =0.0% p=0.618	I ² =0.0% p=0.656	I ² =0.0% p=1.000	I ² =0.0% p=1.000
Effect size	Hedges's g: -0.321 SE : 0.099 95% CI _{low} : -0.515 95% CI _{upp} : -0.126 p-value : 0.001	Hedges's g: -0.366 SE : 0.141 95% CI _{low} : -0.643 95% CI _{upp} : -0.088 p-value : 0.010	Hedges's g: -0.258 SE : 0.241 95% CI _{low} : -0.730 95% CI _{upp} : 0.213 p-value : 0.283	Hedges's g: -0.071 SE : 0.216 95% CI _{low} : -0.494 95% CI _{upp} : 0.351 p-value : 0.741
Group comparison	p=0.702			
Random effects model				
Group	NMF < 75%	NMF ≥ 75%	NTX < 75%	NTX ≥ 75%
Effect size	Hedges's g: -0.321 SE : 0.099 95% CI _{low} : -0.515 95% CI _{upp} : -0.126 p-value : 0.001	Hedges's g: -0.366 SE : 0.141 95% CI _{low} : -0.643 95% CI _{upp} : -0.088 p-value : 0.010	Hedges's g: -0.258 SE : 0.241 95% CI _{low} : -0.730 95% CI _{upp} : 0.213 p-value : 0.283	Hedges's g: -0.071 SE : 0.216 95% CI _{low} : -0.494 95% CI _{upp} : 0.351 p-value : 0.741
Group comparison	p=0.702			

Die Effektschätzer der Studien des Vergleichs Nalmefen gegenüber Placebo ergaben in beiden Subgruppen einen statistisch signifikanten Vorteil für Nalmefen, wohingegen die Effektschätzer der Studien des Vergleichs Naltrexon gegenüber Placebo in beiden Subgruppen keine statistische Signifikanz erreichten. Die Ergebnisse der paarweisen Analysen waren homogen. Der Gruppenvergleich ergab keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht auf den Endpunkt Trinkhäufigkeit (p=0.702).

4.3.2.1.3.2.2 Ausmaß der Trinkhäufigkeit stratifiziert nach Alter

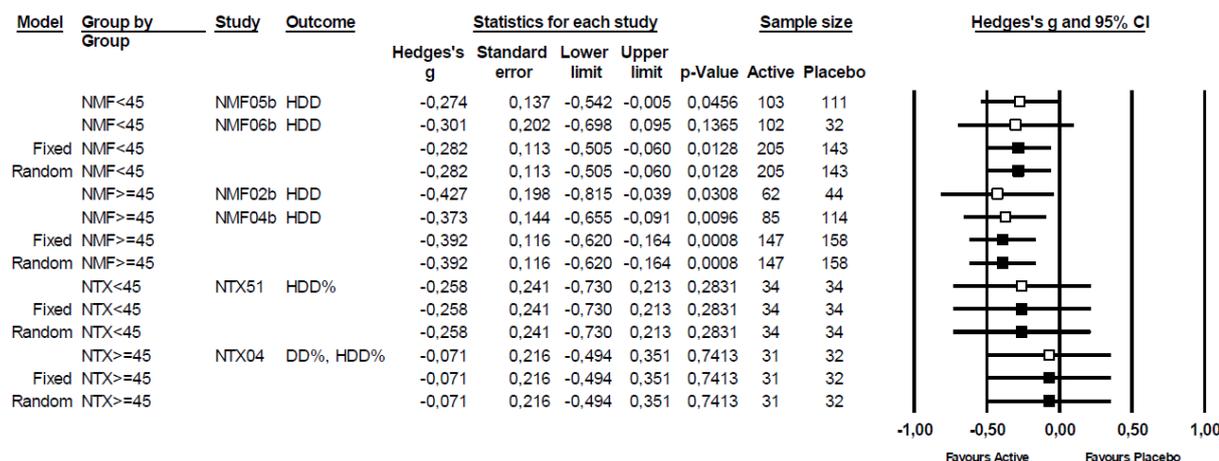


Abbildung 4-84: Meta-Analyse Ausmaß der Trinkhäufigkeit stratifiziert nach Alter nach 24 Wochen

Tabelle 4-184: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Einfluss Alter auf den Endpunkt Trinkhäufigkeit nach 24 Wochen

Fixed effect model				
Group	NMF < 45	NMF ≥ 45	NTX < 45	NTX ≥ 45
Heterogeneity	I ² =0.0% p=0.911	I ² =0.0% p=0.824	I ² =0.0% p=1.000	I ² =0.0% p=1.000
Effect size	Hedges's g: -0.282 SE : 0.113 95% CI _{low} : -0.505 95% CI _{upp} : -0.060 p-value : 0.013	Hedges's g: -0.392 SE : 0.116 95% CI _{low} : -0.620 95% CI _{upp} : -0.164 p-value : <0.001	Hedges's g: -0.258 SE : 0.241 95% CI _{low} : -0.730 95% CI _{upp} : 0.213 p-value : 0.283	Hedges's g: -0.071 SE : 0.216 95% CI _{low} : -0.494 95% CI _{upp} : 0.351 p-value : 0.741
Group comparison	p=0.615			
Random effects model				
Group	NMF < 45	NMF ≥ 45	NTX < 45	NTX ≥ 45
Effect size	Hedges's g: -0.282 SE : 0.113 95% CI _{low} : -0.505 95% CI _{upp} : -0.060 p-value : 0.013	Hedges's g: -0.392 SE : 0.116 95% CI _{low} : -0.620 95% CI _{upp} : -0.164 p-value : <0.001	Hedges's g: -0.258 SE : 0.241 95% CI _{low} : -0.730 95% CI _{upp} : 0.213 p-value : 0.283	Hedges's g: -0.071 SE : 0.216 95% CI _{low} : -0.494 95% CI _{upp} : 0.351 p-value : 0.741
Group comparison	p=0.615			

Die Effektschätzer der Studien des Vergleichs Nalmefen gegenüber Placebo ergaben sowohl bei Patienten <45 Jahre als auch ≥45 Jahre einen statistisch signifikanten Vorteil für Nalmefen, wohingegen die Effektschätzer der Studien des Vergleichs Naltrexon gegenüber Placebo in beiden Subgruppen keine statistische Signifikanz erreichten. Die Ergebnisse der

paarweisen Analysen waren homogen. Der Gruppenvergleich ergab keinen Hinweis auf Effektmodifikation durch das Alter auf den Endpunkt Trinkhäufigkeit ($p=0.615$). .

4.3.2.1.3.2.2.3 Ausmaß der Trinkhäufigkeit stratifiziert nach Region

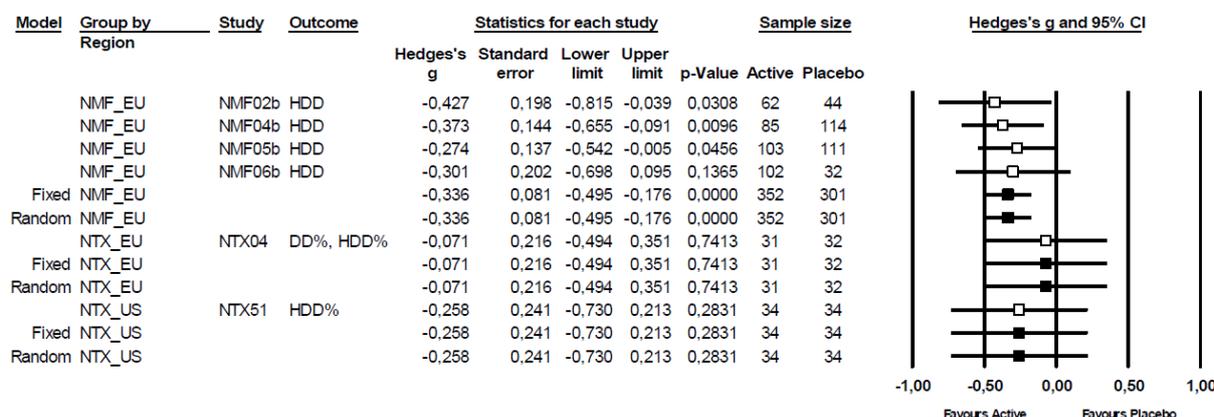


Abbildung 4-85: Meta-Analyse Ausmaß der Trinkhäufigkeit stratifiziert nach Region nach 24 Wochen

Tabelle 4-185: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Einfluss Region auf den Endpunkt Trinkhäufigkeit nach 24 Wochen

Fixed effect model				
Group	NMF_EU	NMF_US	NTX_EU	NTX_US
Heterogeneity	$I^2=0.0%$ $p=0.916$		$I^2=0.0%$ $p=1.000$	$I^2=0.0%$ $p=1.000$
Effect size	Hedges's g: -0.336 SE : 0.081 95% CI _{low} : -0.495 95% CI _{upp} : -0.176 p-value : <0.001		Hedges's g: -0.071 SE : 0.216 95% CI _{low} : -0.494 95% CI _{upp} : 0.351 p-value : 0.741	Hedges's g: -0.258 SE : 0.241 95% CI _{low} : -0.730 95% CI _{upp} : 0.213 p-value : 0.283
Group comparison	$p=0.510$			
Random effects model				
Group	NMF_EU	NMF_US	NTX_EU	NTX_US
Effect size	Hedges's g: -0.336 SE : 0.081 95% CI _{low} : -0.495 95% CI _{upp} : -0.176 p-value : <0.001		Hedges's g: -0.071 SE : 0.216 95% CI _{low} : -0.494 95% CI _{upp} : 0.351 p-value : 0.741	Hedges's g: -0.258 SE : 0.241 95% CI _{low} : -0.730 95% CI _{upp} : 0.213 p-value : 0.283
Group comparison	$p=0.510$			

Für Nalmefen lagen nur Studien aus Europa vor. Es konnten keine Studien in die Subgruppe *Region: USA* eingeschlossen werden. Der Effektschätzer der Studien des Vergleichs Nalmefen gegenüber Placebo aus der europäischen Region ergab einen statistisch signifikanten Vorteil für Nalmefen, wohingegen die Effektschätzer der Studien des Vergleichs Naltrexon gegenüber Placebo in beiden Subgruppen keine statistische Signifikanz

erreichten. Die Ergebnisse der paarweisen Analysen waren homogen. Der Gruppenvergleich ergab keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Region auf den Endpunkt Trinkhäufigkeit ($p=0.510$).

4.3.2.1.3.2.2.4 Ausmaß der Trinkmenge stratifiziert nach Geschlecht

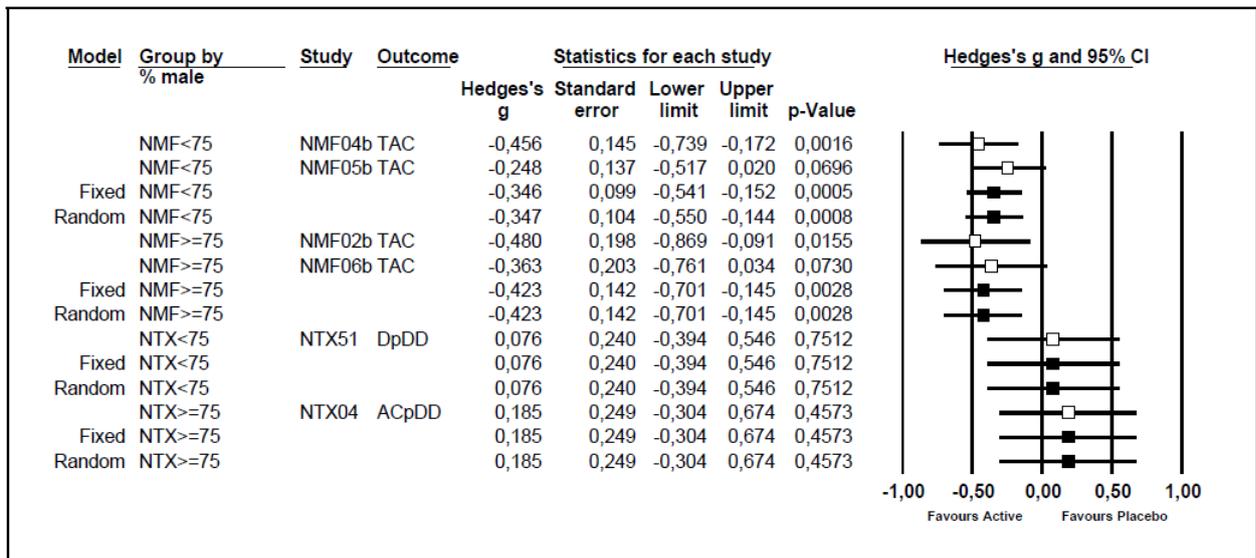


Abbildung 4-86: Meta-Analyse Ausmaß der Trinkmenge stratifiziert nach Geschlecht nach 24 Wochen

Tabelle 4-186: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Einfluss Geschlecht auf den Endpunkt Trinkmenge nach 24 Wochen

Fixed effect model				
Group	NMF < 75%	NMF ≥ 75%	NTX < 75%	NTX ≥ 75%
Heterogeneity	I ² =7.8% p=0.298	I ² =0.0% p=0.680	I ² =0.0% p=1.000	I ² =0.0% p=1.000
Effect size	Hedges's g: -0.346 SE : 0.099 95% CI _{low} : -0.541 95% CI _{upp} : -0.152 p-value : <0.001	Hedges's g: -0.423 SE : 0.142 95% CI _{low} : -0.701 95% CI _{upp} : -0.145 p-value : 0.003	Hedges's g: 0.076 SE : 0.240 95% CI _{low} : -0.394 95% CI _{upp} : 0.546 p-value : 0.751	Hedges's g: 0.185 SE : 0.249 95% CI _{low} : -0.304 95% CI _{upp} : 0.674 p-value : 0.457
Group comparison	p=0.067			
Random effects model				
Group	NMF < 75%	NMF ≥ 75%	NTX < 75%	NTX ≥ 75%
Effect size	Hedges's g: -0.347 SE : 0.104 95% CI _{low} : -0.550 95% CI _{upp} : -0.144 p-value : <0.001	Hedges's g: -0.423 SE : 0.142 95% CI _{low} : -0.701 95% CI _{upp} : -0.145 p-value : 0.003	Hedges's g: 0.076 SE : 0.240 95% CI _{low} : -0.394 95% CI _{upp} : 0.546 p-value : 0.751	Hedges's g: 0.185 SE : 0.249 95% CI _{low} : -0.304 95% CI _{upp} : 0.674 p-value : 0.457
Group comparison	p=0.068			

Tabelle 4-187: Ergebnisse des Vergleiches Nalmefen vs. Naltrexon hinsichtlich des Einflusses Geschlecht auf den Endpunkt Trinkmenge nach 24 Wochen

Subgruppe	Hedges' g [95% KI]	p-Wert
< 75% Männer	-0.423 [-0.935; 0.089]	0.106
≥ 75% Männer	-0.609 [-1.171; -0.046]	0.034

Der Effektschätzer der Studien des Vergleichs Nalmefen gegenüber Placebo ergaben sowohl in der Subgruppe Anteil Männer < 75%, als auch in der Subgruppe Anteil Männer ≥75% einen statistisch signifikanten Vorteil für Nalmefen, wohingegen die Effektschätzer der Studien des Vergleichs Naltrexon gegenüber Placebo in beiden Subgruppen keine statistische Signifikanz erreichten. Die Ergebnisse der paarweisen Analysen waren homogen. Der Gruppenvergleich ergab einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht auf den Endpunkt Trinkmenge (p=0.068). Der Vergleich der Ergebnisse Nalmefen vs. Naltrexon stratifiziert nach Geschlecht ergab für Studien mit einem Männeranteil < 75% einen Hinweis und für Studien mit einem Männeranteil von ≥ 75% einen Beleg für einen Vorteil von Nalmefen vs. Naltrexon. Insgesamt ist Nalmefen in beiden Subgruppen dem Naltrexon hinsichtlich Reduktion der Trinkmenge überlegen. .

4.3.2.1.3.2.2.5 Ausmaß der Trinkmenge stratifiziert nach Alter

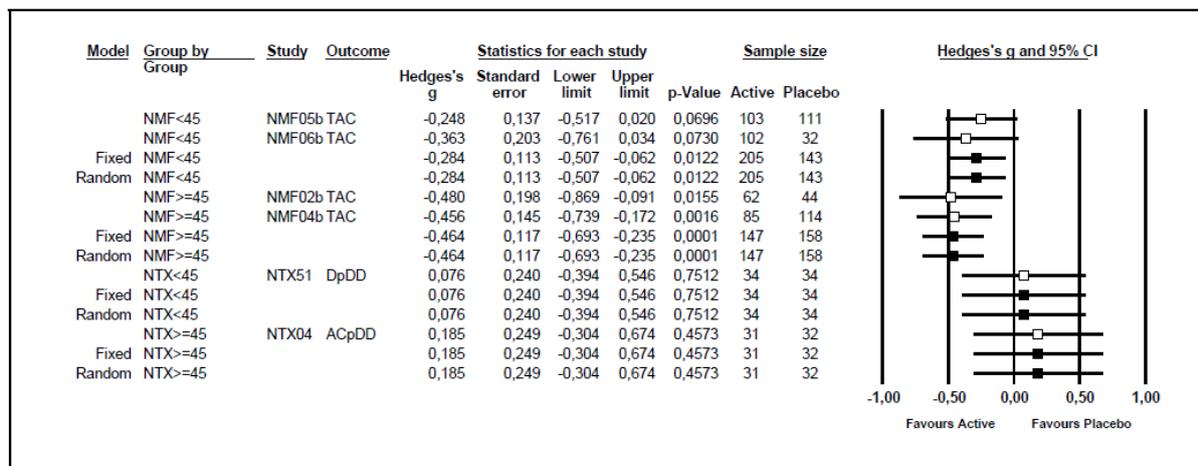


Abbildung 4-87: Meta-Analyse Ausmaß der Trinkmenge stratifiziert nach Alter nach 24 Wochen

Tabelle 4-188: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Einfluss Alter auf den Endpunkt Trinkmenge nach 24 Wochen

Fixed effect model				
Group	NMF < 45	NMF ≥ 45	NTX < 45	NTX ≥ 45
Heterogeneity	I ² =0.0% p=0.638	I ² =0.0% p=0.919	I ² =0.0% p=1.000	I ² =0.0% p=1.000
Effect size	Hedges's g: -0.284 SE : 0.113 95% CI _{low} : -0.507 95% CI _{upp} : -0.062 p-value : 0.012	Hedges's g: -0.464 SE : 0.117 95% CI _{low} : -0.693 95% CI _{upp} : -0.235 p-value : <0.001	Hedges's g: 0.076 SE : 0.240 95% CI _{low} : -0.394 95% CI _{upp} : 0.546 p-value : 0.751	Hedges's g: 0.185 SE : 0.249 95% CI _{low} : -0.304 95% CI _{upp} : 0.674 p-value : 0.457
Group comparison	p=0.043			
Random effects model				
Group	NMF < 45	NMF ≥ 45	NTX < 45	NTX ≥ 45
Effect size	Hedges's g: -0.284 SE : 0.113 95% CI _{low} : -0.507 95% CI _{upp} : -0.062 p-value : 0.012	Hedges's g: -0.464 SE : 0.117 95% CI _{low} : -0.693 95% CI _{upp} : -0.235 p-value : <0.001	Hedges's g: 0.076 SE : 0.240 95% CI _{low} : -0.394 95% CI _{upp} : 0.546 p-value : 0.751	Hedges's g: 0.185 SE : 0.249 95% CI _{low} : -0.304 95% CI _{upp} : 0.674 p-value : 0.457
Group comparison	p=0.043			

Tabelle 4-189: Ergebnisse des Vergleiches Nalmefen vs. Naltrexon hinsichtlich des Einflusses Alter auf den Endpunkt Trinkmenge nach 24 Wochen

Subgruppe	Hedges' g [95% KI]	p-Wert
< 45 Jahre	-0.360 [-0.880; 0.160]	0.174
≥ 45 Jahre	-0.650 [-1.190; -0.110]	0.018

Die Effektschätzer der Studien des Vergleiches Nalmefen gegenüber Placebo ergaben sowohl in der Subgruppe <45 Jahre und ≥45 Jahre einen statistisch signifikanten Vorteil für Nalmefen, wohingegen die Effektschätzer der Studien des Vergleiches Naltrexon gegenüber Placebo in beiden Subgruppen keine statistische Signifikanz erreichten. Die Ergebnisse der paarweisen Analysen waren homogen. Der Gruppenvergleich ergab einen Beleg für eine Effektmodifikation durch das Alter auf den Endpunkt Trinkmenge (p=0.043). Der Vergleich der Ergebnisse Nalmefen vs. Naltrexon stratifiziert nach Alter ergab für Patienten < 45 Jahre einen Hinweis und für Patienten ≥ 45 Jahre einen Beleg für einen Vorteil von Nalmefen vs. Naltrexon. Insgesamt ist Nalmefen in beiden Subgruppen hinsichtlich Reduktion der Trinkmenge dem Naltrexon überlegen. .

4.3.2.1.3.2.2.6 Ausmaß der Trinkmenge stratifiziert nach Region

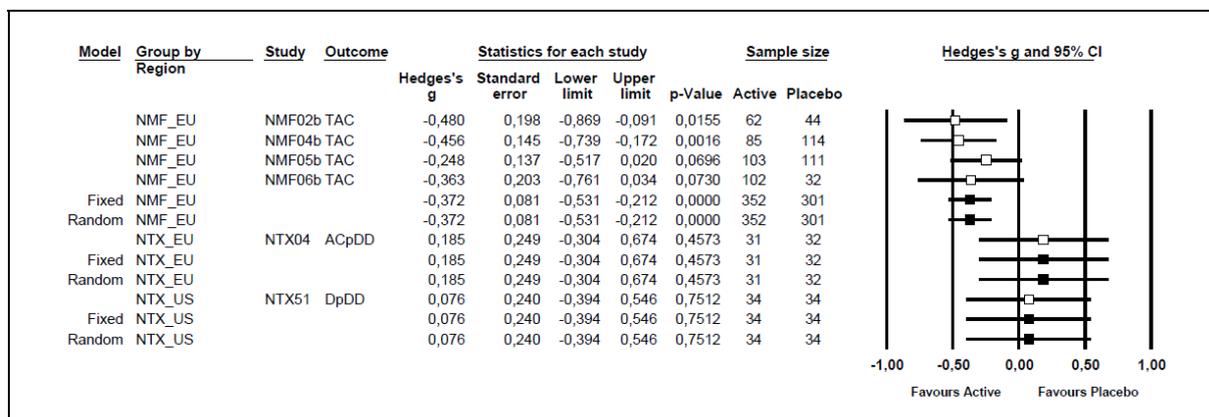


Abbildung 4-88: Meta-Analyse Ausmaß der Trinkmenge stratifiziert nach Region nach 24 Wochen

Tabelle 4-190: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Einfluss Region auf den Endpunkt Trinkmenge nach 24 Wochen

Fixed effect model				
Group	NMF_EU	NMF_US	NTX_EU	NTX_US
Heterogeneity	I ² =0.0% p=0.694		I ² =0.0% p=1.000	I ² =0.0% p=1.000
Effect size	Hedges's g: -0.372 SE : 0.081 95% CI _{low} : -0.531 95% CI _{upp} : -0.212 p-value : <0.001		Hedges's g: 0.185 SE : 0.249 95% CI _{low} : -0.304 95% CI _{upp} : 0.674 p-value : 0.457	Hedges's g: 0.076 SE : 0.240 95% CI _{low} : -0.394 95% CI _{upp} : 0.546 p-value : 0.751
Group comparison	p=0.031			
Random effects model				
Group	NMF_EU	NMF_US	NTX_EU	NTX_US
Effect size	Hedges's g: -0.372 SE : 0.081 95% CI _{low} : -0.531 95% CI _{upp} : -0.212 p-value : <0.001		Hedges's g: 0.185 SE : 0.249 95% CI _{low} : -0.304 95% CI _{upp} : 0.674 p-value : 0.457	Hedges's g: 0.076 SE : 0.240 95% CI _{low} : -0.394 95% CI _{upp} : 0.546 p-value : 0.751
Group comparison	p=0.031			

Tabelle 4-191: Ergebnisse des Vergleiches Nalmefen vs. Naltrexon hinsichtlich des Einflusses Region auf den Endpunkt Trinkmenge nach 24 Wochen

Subgruppe	Hedges' g [95% KI]	p-Wert
Europa	-0.557 [-1.071;-0.043]	0.034
USA	-	-

Für Nalmefen lagen nur Studien aus Europa vor. Es konnten keine Studien in die Subgruppe *Region: USA* eingeschlossen werden. Der Effektschätzer der Studien des Vergleichs Nalmefen gegenüber Placebo aus der europäischen Region ergab einen statistisch signifikanten Vorteil für Nalmefen, wohingegen die Effektschätzer der Studien des Vergleichs Naltrexon gegenüber Placebo in beiden Subgruppen keine statistische Signifikanz erreichten. Die Ergebnisse der paarweisen Analysen waren homogen. Der Gruppenvergleich ergab einen Beleg auf Effektmodifikation durch die Region auf den Endpunkt Trinkmenge (p=0.031). Der Vergleich der Ergebnisse Nalmefen vs. Naltrexon stratifiziert nach Region ergab für Studien aus Europa einen Beleg für einen Vorteil von Nalmefen vs. Naltrexon. Für die Region USA lagen keine Studien mit Nalmefen vor. Insgesamt ist Nalmefen hinsichtlich Reduktion der Trinkmenge dem Naltrexon überlegen.

4.3.2.1.3.2.2.7 Ausmaß des Alkoholkonsums (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) stratifiziert nach Geschlecht

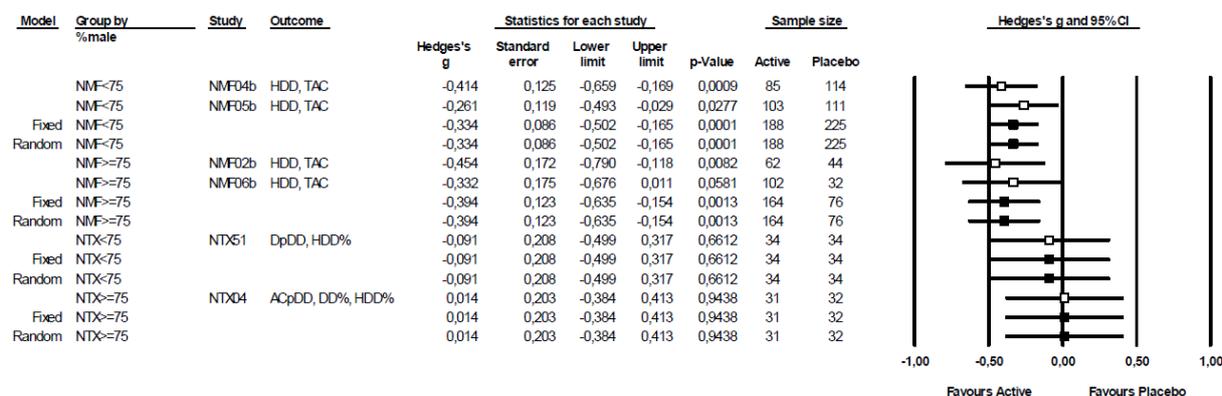


Abbildung 4-89. Meta-Analyse Ausmaß des Alkoholkonsums (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) stratifiziert nach Geschlecht nach 24 Wochen

Tabelle 4-192: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Einfluss Geschlecht auf den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) nach 24 Wochen

Fixed effect model				
Group	NMF < 75%	NMF ≥ 75%	NTX < 75%	NTX ≥ 75%
Heterogeneity	I ² =0.0% p=0.374	I ² =0.0% p=0.620	I ² =0.0% p=1.000	I ² =0.0% p=1.000
Effect size	Hedges's g: -0.334 SE : 0.086 95% CI _{low} : -0.502 95% CI _{upp} : -0.165 p-value : <0.001	Hedges's g: -0.394 SE : 0.123 95% CI _{low} : -0.635 95% CI _{upp} : -0.154 p-value : 0.001	Hedges's g: -0.091 SE : 0.208 95% CI _{low} : -0.499 95% CI _{upp} : 0.317 p-value : 0.661	Hedges's g: 0.014 SE : 0.203 95% CI _{low} : -0.384 95% CI _{upp} : 0.413 p-value : 0.944
Group comparison	p=0.248			
Random effects model				
Group	NMF < 75%	NMF ≥ 75%	NTX < 75%	NTX ≥ 75%
Effect size	Hedges's g: -0.334 SE : 0.086 95% CI _{low} : -0.502 95% CI _{upp} : -0.165 p-value : <0.001	Hedges's g: -0.394 SE : 0.123 95% CI _{low} : -0.635 95% CI _{upp} : -0.154 p-value : 0.001	Hedges's g: -0.091 SE : 0.208 95% CI _{low} : -0.499 95% CI _{upp} : 0.317 p-value : 0.661	Hedges's g: 0.014 SE : 0.203 95% CI _{low} : -0.384 95% CI _{upp} : 0.413 p-value : 0.944
Group comparison	p=0.248			

Die Effektschätzer der Studien des Vergleichs Nalmefen gegenüber Placebo ergaben in beiden Subgruppen einen statistisch signifikanten Vorteil für Nalmefen, wohingegen die Effektschätzer der Studien des Vergleichs Naltrexon gegenüber Placebo in beiden Subgruppen keine statistische Signifikanz erreichten. Die Ergebnisse der paarweisen Analysen waren homogen. Der Gruppenvergleich ergab keinen Hinweis auf eine

Effektmodifikation durch das Geschlecht auf den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) (p=0.248).

4.3.2.1.3.2.2.8 Ausmaß des Alkoholkonsums (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) stratifiziert nach Alter

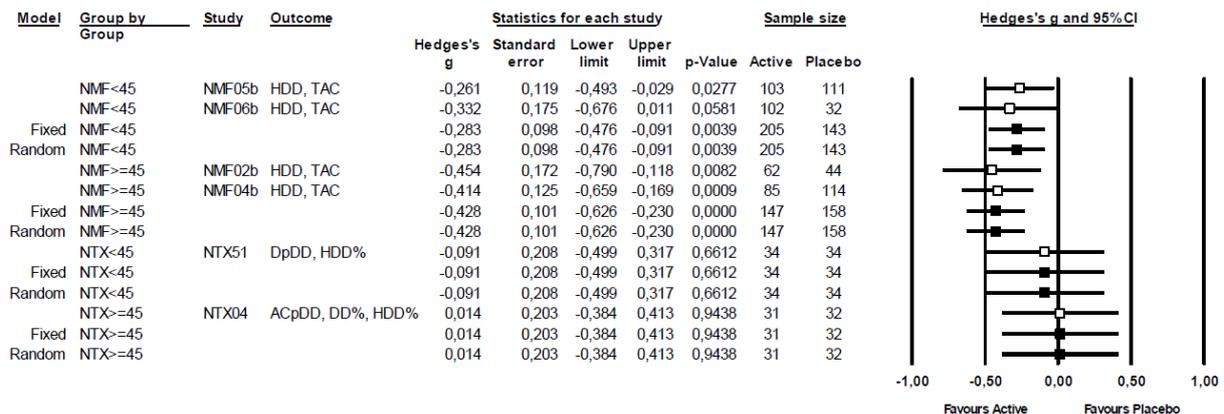


Abbildung 4-90: Meta-Analyse Ausmaß des Alkoholkonsums (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) stratifiziert nach Alter nach 24 Wochen

Tabelle 4-193: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Einfluss Alter auf den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) nach 24 Wochen

Fixed effect model				
Group	NMF < 45	NMF ≥ 45	NTX < 45	NTX ≥ 45
Heterogeneity	I ² =0.0% p=0.736	I ² =0.0% p=0.852	I ² =0.0% p=1.000	I ² =0.0% p=1.000
Effect size	Hedges's g: -0.283 SE : 0.098 95% CI _{low} : -0.476 95% CI _{upp} : -0.091 p-value : 0.004	Hedges's g: -0.428 SE : 0.101 95% CI _{low} : -0.626 95% CI _{upp} : -0.230 p-value : <0.001	Hedges's g: -0.091 SE : 0.208 95% CI _{low} : -0.499 95% CI _{upp} : 0.317 p-value : 0.661	Hedges's g: 0.014 SE : 0.203 95% CI _{low} : -0.384 95% CI _{upp} : 0.413 p-value : 0.944
Group comparison	p=0.171			
Random effects model				
Group	NMF < 45	NMF ≥ 45	NTX < 45	NTX ≥ 45
Effect size	Hedges's g: -0.283 SE : 0.098 95% CI _{low} : -0.476 95% CI _{upp} : -0.091 p-value : 0.004	Hedges's g: -0.428 SE : 0.101 95% CI _{low} : -0.626 95% CI _{upp} : -0.230 p-value : <0.001	Hedges's g: -0.091 SE : 0.208 95% CI _{low} : -0.499 95% CI _{upp} : 0.317 p-value : 0.661	Hedges's g: 0.014 SE : 0.203 95% CI _{low} : -0.384 95% CI _{upp} : 0.413 p-value : 0.944
Group comparison	p=0.171			

Tabelle 4-194: Ergebnisse des Vergleiches Nalmefen vs. Naltrexon hinsichtlich des Einflusses Alter auf den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) nach 24 Wochen

Subgruppe	Hedges' g [95% KI]	p-Wert
< 45 Jahre	-0.192 [-0.643; 0.259]	0.404
≥ 45 Jahre	-0.442 [-0.887; 0.003]	0.051

Die Effektschätzer der Studien des Vergleichs Nalmefen gegenüber Placebo ergaben sowohl bei Patienten <45 Jahre als auch ≥45 Jahre einen statistisch signifikanten Vorteil für Nalmefen, wohingegen die Effektschätzer der Studien des Vergleichs Naltrexon gegenüber Placebo in beiden Subgruppen keine statistische Signifikanz erreichten. Die Ergebnisse der paarweisen Analysen waren homogen. Der Gruppenvergleich ergab einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter auf den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) (p=0.171). Der Vergleich der Ergebnisse Nalmefen vs. Naltrexon stratifiziert nach Alter ergab für Patienten < 45 Jahre keinen Hinweis und für Patienten ≥ 45 Jahre einen Hinweis für einen Vorteil von Nalmefen vs. Naltrexon. Insgesamt ist Nalmefen in beiden Subgruppen hinsichtlich Reduktion des Alkoholkonsums (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) dem Naltrexon überlegen.

4.3.2.1.3.2.2.9 Ausmaß des Alkoholkonsums (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) stratifiziert nach Region

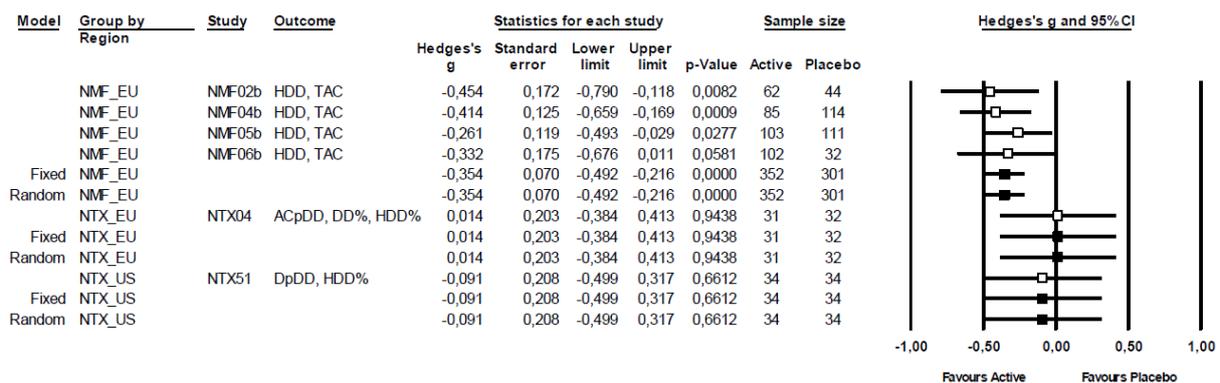


Abbildung 4-91: Meta-Analyse Ausmaß des Alkoholkonsums (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) stratifiziert nach Region nach 24 Wochen

Tabelle 4-195: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für den Einfluss Region auf den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) nach 24 Wochen

Fixed effect model				
Group	NMF_EU	NMF_US	NTX_EU	NTX_US
Heterogeneity	I ² =0.0% p=0.753		I ² =0.0% p=1.000	I ² =0.0% p=1.000
Effect size	Hedges's g: -0.354 SE : 0.070 95% CI _{low} : -0.492 95% CI _{upp} : -0.216 p-value : <0.001		Hedges's g: 0.014 SE : 0.203 95% CI _{low} : -0.384 95% CI _{upp} : 0.413 p-value : 0.944	Hedges's g: -0.091 SE : 0.208 95% CI _{low} : -0.499 95% CI _{upp} : 0.317 p-value : 0.661
Group comparison	p=0.138			
Random effects model				
Group	NMF_EU	NMF_US	NTX_EU	NTX_US
Effect size	Hedges's g: -0.354 SE : 0.070 95% CI _{low} : -0.492 95% CI _{upp} : -0.216 p-value : <0.001		Hedges's g: 0.014 SE : 0.203 95% CI _{low} : -0.384 95% CI _{upp} : 0.413 p-value : 0.944	Hedges's g: -0.091 SE : 0.208 95% CI _{low} : -0.499 95% CI _{upp} : 0.317 p-value : 0.661
Group comparison	p=0.138			

Tabelle 4-196: Ergebnisse des Vergleiches Nalmefen vs. Naltrexon hinsichtlich des Einflusses Region auf den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) nach 24 Wochen

Subgruppe	Hedges' g [95% KI]	p-Wert
Europa	-0.368 [-0.790;0.054]	0.087
USA	-	-

Für Nalmefen lagen nur Studien aus Europa vor. Es konnten keine Studien in die Subgruppe *Region: USA* eingeschlossen werden. Der Effektschätzer der Studien des Vergleichs Nalmefen gegenüber Placebo aus der europäischen Region ergab einen statistisch signifikanten Vorteil für Nalmefen, wohingegen die Effektschätzer der Studien des Vergleichs Naltrexon gegenüber Placebo in beiden Subgruppen keine statistische Signifikanz erreichten. Die Ergebnisse der paarweisen Analysen waren homogen. Der Gruppenvergleich ergab einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Region auf den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) (p=0.138). Der Vergleich der Ergebnisse Nalmefen vs. Naltrexon stratifiziert nach Region ergab für Studien aus Europa einen Hinweis auf einen Vorteil von Nalmefen vs. Naltrexon. Für die

Region USA lagen keine Studien mit Nalmefen vor. Insgesamt ist Nalmefen hinsichtlich Reduktion des Alkoholkonsums dem Naltrexon überlegen.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-197: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-198: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-199: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-200: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der indirekten Vergleiche Nalmefen vs. Naltrexon einschließlich Subgruppenanalysen zusammengefasst.

In die Nutzen- und Zusatznutzenbewertung von Nalmefen wurden die drei Zulassungsstudien 12014A, 12023A, 12013A sowie die Studie CPH-101-0801 eingeschlossen. Alle vier Studien sind randomisierte, placebokontrollierte, doppelblind und parallel durchgeführte klinische Studien der Evidenzstufe 1b. Im Rahmen des Zulassungsprozesses wurde die Zulassungspopulation von Nalmefen auf alkoholabhängige Patienten, deren Alkoholkonsum sich auf einem mindestens hohen Risikoniveau befindet, eingeschränkt. Die vorliegenden Nutzen- und Zusatznutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf die Zulassungspopulation (Zielpopulation). In den indirekten Vergleich mit Naltrexon konnten sieben placebokontrollierte Studien eingeschlossen werden. Auch hier handelt es sich um randomisierte, kontrollierte, doppelblinde und parallel durchgeführte Studien des Evidenzlevels Ib.

Die Ergebnisse der relevanten Studien zu Nalmefen vs. Placebo und Naltrexon vs. Placebo wurden jeweils metaanalytisch zusammengefasst und mittels Hedges' g als standardisiertes Effektmaß für die stetigen Endpunkte Trinkhäufigkeit, Trinkmenge, Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge), Gammaglutamyltransferase (GGT), Alaninaminotransferase (ALT) und Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT) dargestellt. Für die binären Endpunkte Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Übelkeit, Schwindel, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Müdigkeit und Schläfrigkeit wurde das Relative Risiko als standardisiertes Effektmaß dargestellt. Die Effektstärken von Nalmefen und Naltrexon wurden durch einen adjustierten indirekten Vergleich im Random-Effect Modell miteinander verglichen. Für die primären Endpunkte Trinkhäufigkeit, Trinkmenge und Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) wurden Interaktionstests zu den Effektmodifikatoren Geschlecht, Alter und Region durchgeführt.

Trinkhäufigkeit

Ergebnisse nach 24 Wochen

Der Gesamtschätzer der relevanten Studien des Vergleiches Nalmefen gegenüber Placebo ergab eine statistisch signifikante Überlegenheit für Nalmefen (Hedges' g [95%-KI]: -0,336 [-0,495; -0,176]; $p < 0,001$), wohin gegen der Gesamtschätzer der relevanten Studien des Vergleiches Naltrexon gegenüber Placebo keine statistische Signifikanz erreichte (Hedges' g [95%-KI]: -0,155 [-0,469; 0,160]; $p = 0,338$). Die Ergebnisse der paarweisen Analysen waren jeweils homogen (Nalmefen vs. Placebo $I^2 = 0,0\%$, $p = 0,916$; Naltrexon vs. Placebo $I^2 = 0,0\%$, $p = 0,562$). Der Gesamtschätzer des indirekten Vergleichs Nalmefen versus Naltrexon ergab

einen numerischen Vorteil von Nalmefen gegenüber Naltrexon (Hedges' g [95%-KI]: -0,181 [-0,534; 0,172]; p=0,314) für den Endpunkt Trinkhäufigkeit.

Nalmefen zeigt nach 24 Wochen Behandlung eine numerisch stärkere Reduktion der Trinkhäufigkeit als Naltrexon.

Ergebnisse nach 12 Wochen

Der Gesamtschätzer der relevanten Studien des Vergleiches Nalmefen gegenüber Placebo ergab eine statistisch signifikante Überlegenheit für Nalmefen (Hedges' g [95%-KI]: -0,275 [-0,418; -0,131]; p<0,001), wohin gegen der Effektschätzer der relevanten Studie NTX59 des Vergleiches von Naltrexon gegenüber Placebo keine statistische Signifikanz erreichte (Hedges' g [95%-KI]: -0,247 [-0,643; 0,149]; p=0,222). Die Ergebnisse der paarweisen Analysen waren jeweils homogen (Nalmefen vs. Placebo $I^2=0,0\%$, p=0,952; Naltrexon vs. Placebo $I^2=0,0\%$, p=1,000). Der Gesamtschätzer des indirekten Vergleichs Nalmefen versus Naltrexon ergab einen numerischen Vorteil von Nalmefen gegenüber Naltrexon (Hedges' g [95%-KI]: -0,028 [-0,449; 0,394]; p=0,898) für den Endpunkt Trinkhäufigkeit.

Nalmefen zeigt nach 12 Wochen Behandlung eine numerisch stärkere Reduktion der Trinkhäufigkeit als Naltrexon.

Trinkmenge

Ergebnisse nach 24 Wochen

Der Gesamtschätzer der relevanten Studien des Vergleiches Nalmefen gegenüber Placebo ergab eine statistisch signifikante Überlegenheit für Nalmefen (Hedges' g [95%-KI]: -0,372 [-0,531; -0,212]; p<0,001), wohin gegen der Gesamtschätzer der relevanten Studien des Vergleiches Naltrexon gegenüber Placebo keine statistische Signifikanz erreichte (Hedges' g [95%-KI]: 0,129 [-0,210; 0,467]; p=0,457). Die Ergebnisse der paarweisen Analysen waren jeweils homogen (Nalmefen vs. Placebo $I^2=0,0\%$; p=0,694; Naltrexon vs. Placebo $I^2=0,0\%$; p=0,752). Der Vergleich der Gesamtschätzer Nalmefen versus Naltrexon ergab eine statistisch signifikante Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Naltrexon (Hedges' g [95%-KI]: -0,500 [-0,875; -0,126]; p=0,009) für den Endpunkt Trinkmenge.

Nalmefen zeigt nach 24 Wochen Behandlung eine statistisch signifikant stärkere Reduktion der Trinkmenge als Naltrexon.

Sensitivitätsanalyse

Der Gesamtschätzer der relevanten Studien des Vergleiches Nalmefen gegenüber Placebo ergab eine statistisch signifikante Überlegenheit für Nalmefen (Hedges' g [95%-KI]: -0,372 [-0,531; -0,212]; p<0,001), wohin gegen der Effektschätzer der für die Sensitivitätsanalyse relevanten Studie NTX17 des Vergleiches Naltrexon gegenüber Placebo keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigte (Hedges' g [95%-KI]: 0,379 [-0,153; 0,911]; p=0,162). Die

Ergebnisse der paarweisen Analysen waren jeweils homogen (Nalmefen vs. Placebo $I^2=0,0\%$; $p=0,694$; Naltrexon vs. Placebo $I^2=0,0\%$; $p=1,000$). Der Vergleich der Gesamtschätzer Nalmefen versus Naltrexon ergab eine statistisch signifikante Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Naltrexon (Hedges' g [95%-KI]: $-0,751 [-1,306;-0,196]$; $p=0,008$) für den Endpunkt Trinkmenge gemessen mittels TAC/Tag.

Die Auflösung des Clusterendpunktes *Trinkmenge* und die isolierte Analyse des Endpunktes TAC bestätigt die statistisch signifikant stärkere Reduktion der Trinkmenge durch Nalmefen im Vergleich zu Naltrexon nach 24 Wochen Behandlung.

Ergebnisse nach 12 Wochen

Der Gesamtschätzer der relevanten Studien des Vergleiches Nalmefen gegenüber Placebo ergab eine statistisch signifikante Überlegenheit für Nalmefen (Hedges' g [95%-KI]: $-0,371 [-0,515; -0,227]$; $p<0,001$), wohin gegen der Effektschätzer der relevanten Studie NTX40 des Vergleiches Naltrexon gegenüber Placebo keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigte (Hedges' g [95%-KI]: $-0,264 [-0,700; 0,172]$; $p=0,235$). Die Ergebnisse der paarweisen Analysen waren jeweils homogen (Nalmefen vs. Placebo $I^2=0,0\%$, $p=0,897$; Naltrexon vs. Placebo $I^2=0,0\%$; $p=1,000$). Der Vergleich der Gesamtschätzer Nalmefen versus Naltrexon ergab einen numerischen Vorteil von Nalmefen gegenüber Naltrexon (Hedges' g [95%-KI]: $-0,107 [-0,566; 0,352]$; $p=0,649$) für den Endpunkt Trinkmenge.

Nalmefen zeigt nach 12 Wochen Behandlung eine numerisch stärkere Reduktion der Trinkmenge als Naltrexon.

Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge)

Ergebnisse nach 24 Wochen

Der Gesamtschätzer der relevanten Studien des Vergleiches Nalmefen gegenüber Placebo ergab eine statistisch signifikante Überlegenheit für Nalmefen (Hedges' g [95%-KI]: $-0,354 [-0,492; -0,216]$; $p<0,001$), wohin gegen der Gesamtschätzer der relevanten Studien des Vergleiches Naltrexon gegenüber Placebo keine statistische Signifikanz erreichte (Hedges' g [95%-KI]: $-0,037 [-0,322; 0,248]$; $p=0,798$). Die Ergebnisse der paarweisen Analysen waren jeweils homogen (Nalmefen vs. Placebo $I^2=0,0\%$; $p=0,753$; Naltrexon vs. Placebo $I^2=0,0\%$; $p=0,717$). Der Vergleich der Gesamtschätzer Nalmefen versus Naltrexon ergab eine statistisch signifikante Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Naltrexon (Hedges' g [95%-KI]: $-0,316 [-0,633; 0,000]$; $p=0,050$) für den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge).

Nalmefen zeigt nach 24 Wochen Behandlung eine statistisch signifikant stärkere Reduktion des Alkoholkonsums (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) als Naltrexon.

Ergebnisse nach 12 Wochen

Der Gesamtschätzer der relevanten Studien des Vergleiches Nalmefen gegenüber Placebo ergab eine statistisch signifikante Überlegenheit für Nalmefen (Hedges' g [95%-KI]: -0,323 [-0,447; -0,198]; $p < 0,001$), wohin gegen der Gesamtschätzer der relevanten Studien des Vergleiches Naltrexon gegenüber Placebo keinen statistisch signifikanten Unterschied zeigte (Hedges' g [95%-KI]: -0,255 [-0,548; 0,038]; $p = 0,089$). Die Ergebnisse der paarweisen Analysen waren jeweils homogen (Nalmefen vs. Placebo $I^2 = 0,0\%$, $p = 0,905$; Naltrexon vs. Placebo $I^2 = 0,0\%$; $p = 0,954$). Der Vergleich der Gesamtschätzer Nalmefen versus Naltrexon ergab einen numerischen Vorteil von Nalmefen gegenüber Naltrexon (Hedges' g [95%-KI]: -0,068 [-0,387; 0,251]; $p = 0,672$) für den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge).

Nalmefen zeigt nach 12 Wochen Behandlung eine numerisch stärkere Reduktion des Alkoholkonsums (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) als Naltrexon.

Gammaglutamyltransferase (GGT)

Ergebnisse nach 24 Wochen

Der Gesamtschätzer der relevanten Studien des Vergleiches Nalmefen gegenüber Placebo ergab eine statistisch signifikante Überlegenheit für Nalmefen (Hedges' g [95%-KI]: -0,339 [-0,538; -0,141]; $p < 0,001$), bei moderater Heterogenität ($I^2 = 32,9\%$, $p = 0,215$). Der Gesamtschätzer der relevanten Studien des Vergleiches Naltrexon gegenüber Placebo (exklusive NTX51) zeigte eine statistisch signifikante Überlegenheit von Naltrexon (Hedges' g [95%-KI]: -0,425 [-0,799; -0,051]; $p = 0,026$) bei Vorliegen einer homogenen Datenlage ($I^2 = 0,0\%$, $p = 0,360$). Der Vergleich der Gesamtschätzer Nalmefen versus Naltrexon zeigte bei moderater Heterogenität der Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Nalmefen und Naltrexon (Hedges' g [95%-KI]: 0,086 [-0,338; 0,509]; $p = 0,692$).

Nalmefen zeigt nach 24 Wochen Behandlung keinen statistisch signifikanten Unterschied bei der Veränderung der GGT-Werte gegenüber Naltrexon.

Ergebnisse nach 12 Wochen

Die Gesamtschätzer der relevanten Studien des Vergleiches Nalmefen versus Placebo bzw. des Vergleiches Naltrexon versus Placebo erreichte keine statistische Signifikanz. (Nalmefen: Hedges' g [95%-KI]: -0,167 [-0,344; 0,011]; $p = 0,066$; Naltrexon: Hedges' g [95%-KI]: 0,07 [-0,294; 0,307]; $p = 0,965$). Die Ergebnisse Naltrexon vs. Placebo sind homogen ($I^2 = 0,0\%$, $p = 0,395$), wohingegen die Ergebnisse Nalmefen vs. Placebo eine moderate Heterogenität aufweisen ($I^2 = 35,5\%$, $p = 0,199$). Diese moderate Heterogenität wird vor allem durch die Studie 12013A verursacht, da in dieser Studie im Gegensatz zu den anderen Studien unter Placebo die GGT-Werte eine stärkere Reduktion zeigen als unter Nalmefen. Der Vergleich

der Gesamtschätzer Nalmefen versus Naltrexon zeigte bei teilweise moderater Heterogenität der Datenlage einen numerischen Vorteil von Nalmefen gegenüber Naltrexon (Hedges' g [95%-KI]: -0,173 [-0,522; 0,176]; p=0,331) für den Endpunkt Gammaglutamyltransferase.

Nalmefen zeigt nach 12 Wochen Behandlung einen numerischen Vorteil bei der Veränderung der GGT-Werte gegenüber Naltrexon.

Alaninaminotransferase (ALT)

Ergebnisse nach 24 Wochen

Der Gesamtschätzer der relevanten Studien des Vergleiches Nalmefen gegenüber Placebo zeigte eine statistisch signifikante Überlegenheit für Nalmefen (Hedges' g [95%-KI]: -0,303 [-0,463; -0,143]; p<0,001). Der Effektschätzer der relevanten Studie des Vergleiches Naltrexon gegenüber Placebo zeigte eine statistisch signifikante Überlegenheit für Naltrexon (Hedges' g [95%-KI]: -0,657 (-1,158; -0,156); p=0,010). Die Ergebnisse der paarweisen Analysen waren jeweils homogen (Nalmefen vs. Placebo $I^2=0,0\%$, p=0,591; Naltrexon vs. Placebo $I^2=0,0\%$, p=1,000). Der Vergleich der Gesamtschätzer Nalmefen versus Naltrexon zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Naltrexon und Nalmefen (Hedges' g [95%-KI]: 0,354 [-0,172; 0,880]; p=0,187) für den Endpunkt Alaninaminotransferase.

Nalmefen zeigt nach 24 Wochen Behandlung keinen statistisch signifikanten Unterschied bei der Veränderung der ALT-Werte gegenüber Naltrexon.

Ergebnisse nach 12 Wochen

Sowohl der Gesamtschätzer der relevanten Studien des Vergleiches Nalmefen gegenüber Placebo als auch der Effektschätzer der relevanten Studie des Vergleiches Naltrexon gegenüber Placebo erreichten keine statistische Signifikanz (Nalmefen: Hedges' g [95%-KI]: -0,090 [-0,259; 0,079]; p=0,298), (Naltrexon: Hedges' g [95%-KI]: -0,118 [-0,580; 0,344]; p=0,616). Die Ergebnisse der paarweisen Vergleiche sind sowohl für Nalmefen vs. Placebo ($I^2=29,3\%$, p=0,237) als auch für Naltrexon vs. Placebo ($I^2=0,0\%$, p=1,000) homogen. Der Vergleich der Gesamtschätzer Nalmefen versus Naltrexon ergab bei homogener Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Nalmefen und Naltrexon (Hedges' g [95%-KI]: 0,028 [-0,464; 0,520]; p=0,911) für den Endpunkt Alaninaminotransferase.

Nalmefen zeigt nach 12 Wochen Behandlung keinen statistisch signifikanten Unterschied bei der Veränderung der ALT-Werte gegenüber Naltrexon.

Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT)

Ergebnisse nach 24 Wochen

Sowohl der Gesamtschätzer der relevanten Studien des Vergleiches Nalmefen gegenüber Placebo als auch der Effektschätzer der relevanten Studie des Vergleiches Naltrexon gegenüber Placebo erreichten keine statistische Signifikanz (Nalmefen: Hedges' g [95%-KI]: -0,151 [-0,312; 0,010]; p=0,066), (Naltrexon: Hedges' g [95%-KI]: -0,356 [-0,848; 0,136]; p=0,156). Die Ergebnisse der paarweisen Vergleiche sind homogen (Nalmefen $I^2=0,0\%$, p=0,818; Naltrexon $I^2=0,0\%$, p=1,000). Der Vergleich der Gesamtschätzer Nalmefen versus Naltrexon ergab einen numerischen Vorteil von Naltrexon gegenüber Nalmefen (Hedges' g [95%-KI]: 0,205 [-0,313; 0,722; p=0,438) für den Endpunkt Kohlenhydrat defizientes Transferrin.

Naltrexon zeigt nach 24 Wochen Behandlung eine numerisch stärkere Reduktion der CDT-Werte als Nalmefen.

Ergebnisse nach 12 Wochen

Für diesen Endpunkt lagen für den Behandlungszeitraum von 12 Wochen keine relevanten Daten für Naltrexon vs. Placebo vor.

Die Ergebnisse der Endpunkte Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Übelkeit, Schwindel, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Müdigkeit und Schläfrigkeit beziehen sich auf eine Behandlungsdauer von 24 Wochen. Relevante Daten nach 12 Wochen Behandlung lagen nicht vor.

Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

Der Gesamtschätzer Relatives Risiko der relevanten Studien des Vergleiches Nalmefen versus Placebo zeigte einen numerischen Vorteil von Placebo gegenüber Nalmefen (Relatives Risiko [95%-KI]: 2,766 [0,963; 7,946]; p=0,059) bei substanzieller Heterogenität der Ergebnisse ($I^2=73,1\%$, p=0,011). Die Heterogenität ist durch die geringen Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse der Studie 12023A zu erklären. Der Gesamtschätzer Relatives Risiko des Vergleiches Naltrexon versus Placebo zeigte einen numerischen Vorteil von Placebo gegenüber Naltrexon (Relatives Risiko [95%-KI]: 2,114 [0,281; 15,876]; p=0,467). Die Ergebnisse sind homogenen ($I^2=0,0\%$, p=0,426). Der Vergleich der Gesamtschätzer Relatives Risiko Nalmefen versus Naltrexon zeigte bei teilweise substanzieller Heterogenität der Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Nalmefen und Naltrexon (Relatives Risiko [95%-KI]: 1,31 [0,13; 12,74]; p=0,817) für den Endpunkt Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse.

Aufgrund der teilweise substanziellen Heterogenität werden keine Aussagen aus dem Gesamtschätzer Relatives Risiko zu diesem Endpunkt abgeleitet.

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Der Gesamtschätzer Relatives Risiko Nalmefen versus Naltrexon zeigte bei unbedeutender Heterogenität ($I^2 = 0.0$ % Nalmefen Studien; $I^2 = 23.5$ % Naltrexon Studien) der Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Nalmefen und Naltrexon (Relatives Risiko [95%-KI]: 0,96 [0,66; 1,41]; $p = 0,850$) für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse.

Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse

Der Gesamtschätzer Relatives Risiko Nalmefen versus Naltrexon zeigte bei unbedeutender Heterogenität ($I^2 = 5.5$ % Nalmefen Studien; $I^2 = 0.0$ % Naltrexon Studien) der Datenlage keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Nalmefen und Naltrexon (Relatives Risiko [95%-KI]: 1,04 [0,626; 4,10]; $p = 0,955$) für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.

Übelkeit

Der Gesamtschätzer Relatives Risiko Nalmefen versus Naltrexon zeigte bei unbedeutender Heterogenität ($I^2 = 26.0$ % Nalmefen Studien; $I^2 = 0.0$ % Naltrexon Studien) statistisch signifikant häufigeres Auftreten von Übelkeit unter Nalmefen als unter Naltrexon (Relatives Risiko [95%-KI]: 2,38 [1,05; 5,38]; $p = 0,038$).

Schwindel

Der Gesamtschätzer Relatives Risiko Nalmefen versus Naltrexon zeigte bei homogener Datenlage ($I^2 = 0.0$ % Nalmefen Studien; $I^2 = 0,0\%$ Naltrexon Studien) statistisch signifikant häufigeres Auftreten von Schwindel unter Nalmefen als unter Naltrexon (Relatives Risiko [95%-KI]: 2,86 [1,08; 7,57]; $p = 0,038$) für den Endpunkt Schwindel.

Schlaflosigkeit

Der Gesamtschätzer Relatives Risiko Nalmefen versus Naltrexon zeigte bei homogener Datenlage ($I^2 = 0.0$ % Nalmefen Studien; $I^2 = 0.0$ % Naltrexon Studien) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Nalmefen und Naltrexon (Relatives Risiko [95%-KI]: 4,79 [0,79; 29,09]; $p = 0,088$).

Kopfschmerzen

Der Gesamtschätzer Relatives Risiko Nalmefen versus Naltrexon zeigte bei homogener Datenlage ($I^2 = 0.0$ % Nalmefen Studien; $I^2 = 0,0\%$ Naltrexon Studien) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Nalmefen und Naltrexon (Relatives Risiko [95%-KI]: 2,15 [0,78; 5,87]; $p = 0,137$) für den Endpunkt Kopfschmerzen.

Müdigkeit

Der Gesamtschätzer Relatives Risiko Nalmefen versus Naltrexon zeigte bei teilweise unbedeutender Heterogenität ($I^2 = 0.0$ % Nalmefen Studien; $I^2 = 13,0\%$ Naltrexon Studien) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Nalmefen und Naltrexon (Relatives Risiko [95%-KI]: 0,64 [0,17; 2,42]; $p = 0,510$) für den Endpunkt Müdigkeit.

Schläfrigkeit

Der Gesamtschätzer Relatives Risiko Nalmefen versus Naltrexon zeigte bei homogener Datenlage ($I^2 = 0.0$ % Nalmefen Studien; $I^2 = 0.0\%$ Naltrexon Studien) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Nalmefen und Naltrexon (Relatives Risiko [95%-KI]: 1,07 [0,38; 3,05]; $p = 0,896$) für den Endpunkt Schläfrigkeit.

Subgruppenanalysen

Hinsichtlich der primären Endpunkte *Trinkhäufigkeit*, *Trinkmenge* und der gemeinsamen Betrachtung dieser beiden Endpunkte *Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge)* wurden die Interaktionstests zu den Effektmodifikatoren Geschlecht, Alter und Region untersucht.

Es wurden folgende Subgruppen definiert:

Geschlecht:

- Anteil Männer < 75%
- Anteil Männer ≥ 75 %

Alter:

- mittleres Alter > 44 Jahre
- mittleres Alter ≤ 44 Jahre

Region:

- Europa
- USA

Einfluss Geschlecht auf den Endpunkt Trinkhäufigkeit

Der Gruppenvergleich ergab keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht auf den Endpunkt Trinkhäufigkeit ($p=0.702$).

Einfluss Alter auf den Endpunkt Trinkhäufigkeit

Der Gruppenvergleich ergab keinen Hinweis auf Effektmodifikation durch das Alter auf den Endpunkt Trinkhäufigkeit ($p=0.615$)

Einfluss Region auf den Endpunkt Trinkhäufigkeit

Der Gruppenvergleich ergab keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Region auf den Endpunkt Trinkhäufigkeit ($p=0.510$).

Einfluss Geschlecht auf den Endpunkt Trinkmenge

Der Gruppenvergleich ergab einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht auf den Endpunkt Trinkmenge ($p=0.068$). Der Vergleich der Ergebnisse Nalmefen vs. Naltrexon stratifiziert nach Geschlecht ergab für Studien mit einem Männeranteil $< 75\%$ einen Hinweis und für Studien mit einem Männeranteil von $\geq 75\%$ einen Beleg für einen Vorteil von Nalmefen vs. Naltrexon. Insgesamt ist Nalmefen in beiden Subgruppen dem Naltrexon hinsichtlich Reduktion der Trinkmenge überlegen.

Einfluss Alter auf den Endpunkt Trinkmenge

Der Gruppenvergleich ergab einen Beleg für eine Effektmodifikation durch das Alter auf den Endpunkt Trinkmenge ($p=0.043$). Der Vergleich der Ergebnisse Nalmefen vs. Naltrexon stratifiziert nach Alter ergab für Patienten < 45 Jahre einen Hinweis und für Patienten ≥ 45 Jahre einen Beleg für einen Vorteil von Nalmefen vs. Naltrexon. Insgesamt ist Nalmefen in beiden Subgruppen hinsichtlich Reduktion der Trinkmenge dem Naltrexon überlegen.

Einfluss Region auf den Endpunkt Trinkmenge

Der Gruppenvergleich ergab einen Beleg auf Effektmodifikation durch die Region auf den Endpunkt Trinkmenge ($p=0.031$). Der Vergleich der Ergebnisse Nalmefen vs. Naltrexon stratifiziert nach Region ergab für Studien aus Europa einen Beleg für einen Vorteil von Nalmefen vs. Naltrexon. Für die Region USA lagen keine Studien mit Nalmefen vor. Insgesamt ist Nalmefen hinsichtlich Reduktion der Trinkmenge dem Naltrexon überlegen.

Einfluss Geschlecht auf den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge)

Der Gruppenvergleich ergab keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Geschlecht auf den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) ($p=0.248$).

Einfluss Alter auf den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge)

Der Gruppenvergleich ergab einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Alter auf den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) ($p=0.171$). Der Vergleich der Ergebnisse Nalmefen vs. Naltrexon stratifiziert nach Alter ergab für Patienten < 45 Jahre keinen Hinweis und für Patienten ≥ 45 Jahre einen Hinweis für einen Vorteil von Nalmefen vs. Naltrexon. Insgesamt ist Nalmefen in beiden Subgruppen hinsichtlich Reduktion des Alkoholkonsums (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) dem Naltrexon überlegen.

Einfluss Region auf den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge)

Der Gruppenvergleich ergab einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Region auf den Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) ($p=0.138$). Der Vergleich der Ergebnisse Nalmefen vs. Naltrexon stratifiziert nach Region ergab für Studien aus Europa einen Hinweis auf einen Vorteil von Nalmefen vs. Naltrexon. Für die Region USA lagen keine Studien mit Nalmefen vor. Insgesamt ist Nalmefen hinsichtlich Reduktion des Alkoholkonsums dem Naltrexon überlegen.

Die Studienergebnisse und somit auch die Ergebnisse des indirekten Vergleichs sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Zum einen sind die Patienteneigenschaften (Geschlecht, Alter) und der Patientenstatus (ambulant), der in den eingeschlossenen Studien untersuchten Patienten, vergleichbar mit dem deutschen Versorgungskontext. Zum anderen wurde sowohl in allen Nalmefen-Studien als auch in allen Naltrexon-Studien die Pharmakotherapie von einer psychosozialen Therapie begleitet, was dem Zulassungsstatus von Nalmefen in Deutschland entspricht.

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien zwischen Nalmefen und Naltrexon vor, weshalb eine Konsistenzprüfung entfällt.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Nachfolgend wird die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Evidenzstufe und der Studienqualität der herangezogenen Studien und der Validität der herangezogenen Endpunkte dargestellt. Der in diesem Dossier abgeleitete Zusatznutzen soll auf Basis der best-verfügbaren Evidenz mit der höchstmöglichen Aussagekraft dargelegt werden. Die höchste Ergebnissicherheit wird durch die Berücksichtigung von a priori geplanten Studienergebnissen gewährleistet. Daher wird der Zusatznutzen für Nalmefen primär für den von der EMA empfohlenen und in den Zulassungsstudien a priori geplanten Behandlungszeitraum von 24 Wochen abgeleitet (EMA 2010)). Dieser Zeitraum entspricht einer zulässigen Behandlungsdauer, für die Nalmefen zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen verordnet werden kann (BMG (Bundesministerium für Gesundheit) 2014).

Evidenzstufe der herangezogenen Studien

Tabelle 4-201: Evidenzstufe der herangezogenen Studien

Studie	Studiendesign	Evidenzstufe
Nalmefen		
12014A	RCT	Ib
12023A	RCT	Ib
12013A	RCT	Ib
CPH-101-0801	RCT	Ib
Naltrexon		
Balldin 2003 (NTX04)	RCT	Ib
Heinäälä 2001 (NTX17)	RCT	Ib
Morris 2001 (NTX29)	RCT	Ib
O'Malley 2003 (NTX33)	RCT	Ib
Anton 2005 (NTX40)	RCT	Ib
O'Malley 2008 (NTX51)	RCT	Ib
Volpicelli 1997 (NTX59)	RCT	Ib
Meta-Analysen auf Basis dieser Studien	aus RCTs	Ia

In die Bewertung des Zusatznutzens von Nalmefen vs. Naltrexon sind ausschließlich randomisierte, kontrollierte, doppelblinde und placebo-kontrollierte Studien der Evidenzstufe Ib eingeschlossen worden. Aussagen zum Zusatznutzen werden ausschließlich auf Basis von Meta-Analysen von diesen RCTs getätigt. Die Meta-Analysen entsprechen somit der Evidenzstufe Ia.

Studienqualität der herangezogenen Studien

Tabelle 4-202: Studienqualität der herangezogenen Studien

Studie (Auswertungszeitpunkt)	Verzerrungs- potential auf Studienebene	Verzerrungspotential auf Endpunktebene	Studienqualität
Nalmefen			
12014A (24 und 12 Wochen)	niedrig	niedrig	hoch
12023A (24 und 12 Wochen)	niedrig	niedrig	hoch
12013A (24 und 12 Wochen)	niedrig	niedrig	hoch
CPH-101-0801 (24 und 12 Wochen)	niedrig	niedrig	hoch
Naltrexon			
Balldin 2003 (NTX04) (24 Wochen)	niedrig	Moderat* (GGT, ALT, CDT)	moderat
Heinäälä 2001 (NTX17) (24 Wochen)	niedrig	niedrig	hoch
Morris 2001 (NTX29) (12 Wochen)	niedrig	Moderat* (GGT, ALT)	moderat
O'Malley 2003 (NTX33) (24 Wochen)	niedrig	Hoch* (GGT, Studienabbrüche aufgrund UEs, Gesamtrate UEs, Gesamtrate SUEs, Müdigkeit)	niedrig
Anton 2005 (NTX40) (12 Wochen)	niedrig	niedrig	hoch
O'Malley 2008 (NTX51) (24 Wochen)	niedrig	niedrig	hoch
Volpicelli 1997 (NTX59) (12 Wochen)	niedrig	niedrig	hoch
GGT: Gammaglutamyltransferase, ALT: Alaninaminotransferase, CDT: Kohlenhydrat defizientes Transferrin UEs: Unerwünschte Ereignisse, SUEs: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse * Niedrig für alle anderen Endpunkte			

Das Verzerrungspotential aller eingeschlossenen Nalmefen Studien ist sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene niedrig. Die Studienqualität der relevanten Nalmefen Studien ist somit als hoch einzustufen. Das Verzerrungspotential aller eingeschlossenen Naltrexon Studien ist auf Studienebene niedrig. Auf Endpunktebene ist das Verzerrungspotential der Naltrexon Studien für die Endpunkte Trinkhäufigkeit, Trinkmenge, Trinkmenge (TAC), Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge), Übelkeit, Schwindel, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen und Schläfrigkeit niedrig. Das Verzerrungspotential der beiden relevanten Naltrexon Studien für den Endpunkt Gammaglutamyltransferase (GGT) nach 24 Wochen ist hoch (NTX04 und NTX33). Das Verzerrungspotential der jeweils einzigen relevanten Naltrexon Studien für die Endpunkte Alaninaminotransferase (ALT) und Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT) nach 24 Wochen ist hoch (NTX04). Das Verzerrungspotential von einer der drei relevanten Naltrexon Studien für den Endpunkt Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse nach 24 Wochen ist hoch. Das Verzerrungspotential für eine der jeweils zwei relevanten Studien für die Endpunkte Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und Müdigkeit nach jeweils 24 Wochen ist hoch.

Validität und Patientenrelevanz der herangezogenen Endpunkte

Die Wirksamkeitsendpunkte TAC (entsprechend Trinkmenge) und HDD (entsprechend Trinkhäufigkeit) werden in der Leitlinie der EMA (EMA 2010) als primäre Wirksamkeitsendpunkte empfohlen, um die Wirksamkeit von Arzneimittel in der Reduktion des Alkoholkonsums zu messen. Leitlinien und Fachgesellschaften bestätigen, dass diese Parameter patientenrelevante klinische Endpunkte sind (NICE 2011; EMA 2010, RKI 2008, DHS 2003, Roesner et al. 2010). Zur Bestätigung der Patientenrelevanz der Endpunkte TAC und HDD wurde eine Validierung der Endpunkte nach Molenberghs et al. 2010 durchgeführt (siehe Abschnitt 4.5.4). Es zeigt sich eine hohe Korrelation zwischen dem Behandlungseffekt auf die primären Endpunkte TAC und HDD und den validierten Parameter CGI-S, DrInc-2R und GGT. Dieses Ergebnis untermauert, dass die primären Endpunkte TAC und HDD als valide, patientenrelevante klinische Endpunkte einzustufen sind (Lundbeck 2014d). Somit ist auch die gemeinsame Betrachtung von TAC und HDD im Endpunkt Alkoholkonsum ein valider und patientenrelevanter Endpunkt.

CDT, GGT und ALT werden ebenfalls in der EMA Leitlinie (EMA 2010) als validierte Biomarker empfohlen, um als sekundäre Endpunkte den Behandlungserfolg auszuwerten. Diese Biomarker gehören zu den meist gebräuchlichen Labortests für den Konsum von Alkohol (Freeman/Vrana 2010). Die Konzentrationen von CDT, GGT und ALT im Serum sind bei exzessivem Alkoholkonsum erhöht. Der Biomarker CDT ist charakterisiert durch eine hohe Spezifität und eine relativ geringe Sensitivität. Die Meinungen über Alkoholmenge und Trinkgewohnheiten, die erhöhte CDT Werte verursachen, sind gegenwärtig nicht einheitlich. Aus diesem Grund eignet sich CDT nicht für ein Alkoholscreening. Jedoch ermittelt CDT veränderten Alkoholkonsum bei chronischem Alkoholmissbrauch. Die

Sensitivität ist bei Männern höher als bei Frauen. CDT wird durch Lebererkrankungen nicht beeinflusst.

Obwohl eine Korrelation zwischen Alkoholaufnahme und Serum-GGT berichtet wurde, weisen Sensitivität und Spezifität in klinischen Studien eine teilweise hohe Variabilität auf. Erhöhte Werte normalisieren sich 2 - 3 Wochen nach Abstinenz. Die Sensitivität ist bei Männern höher als bei Frauen. Es wird über eine geringe Spezifität des Biomarkers berichtet. GGT eignet sich daher nicht für ein Alkoholscreening bei Patienten mit nicht-alkoholbedingter Lebererkrankung oder bei stationären Patienten.

Ein erhöhter ALT Spiegel kann auf exzessiven Alkoholkonsum, jedoch auch auf einen nicht-alkoholbedingten Leberzellschaden hinweisen, da Lebergewebe eine hohe Konzentration ALT enthält (Golka/Wiese 2004; Koch et al. 2004; Niemelä 2007; Freeman/Vrana 2010).

Biomarker sind Kenngrößen, die objektiv gemessen werden, und als Indikatoren für normale biologische Prozesse, pathogene Prozesse oder pharmakologische Reaktionen auf eine therapeutische Intervention fungieren. Alkoholdeterminierende Biomarker spiegeln den individuellen Alkoholkonsum wieder und sind somit Indikatoren für pathogene Prozesse, alkohol-induzierte Gewebeschäden und Dysfunktion (Biomarker Definitions Working Group 2001; Freeman/Vrana 2010).

Alkoholdeterminierende Biomarker, wie CDT, GGT und ALT, tragen dazu bei exzessiven Alkoholkonsum zu erkennen, zu therapieren und einen Therapieerfolg zu überprüfen. Sie sind aus diesem Grund patientenrelevant.

Für die Durchführung von klinischen Studien gibt es strikte Regeln, die dafür sorgen dass Nebenwirkungen vollständig erfasst und berichtet werden, und die Sicherheit der Studienteilnehmer gewährleistet ist (Berlin/Glasser/Ellenberg 2008; London et al. 2009). Diese Regeln sind in Leitlinien zusammengefasst (CPMP/ICH/137/95; CPMP/ICH/375/95; CPMP/ICH/377/95; CPMP/ICH/135/95), und enthalten u.a. die Erfassung der Endpunkte unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Diese Endpunkte (und die Gesamtraten) gelten daher als validiert und werden als patientenrelevant eingestuft.

Die Studiendauer, die Studienpopulation und das Studienbehandlungsschema sind repräsentativ für Deutschland. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist somit gegeben.

Aussagekraft der Nachweise auf Endpunktebene

Tabelle 4-203: Aussagekraft der Nachweise auf Endpunktebene (nach 24 Wochen)

Endpunkt	Evidenzstufe	Studienqualität	Validität der Endpunkte	Aussagekraft
Trinkhäufigkeit	Ia, Ib	Hoch	Valide	Hoch
Trinkmenge	Ia, Ib	Hoch	Valide	Hoch
Trinkmenge (TAC)	Ia, Ib	Hoch	Valide	Hoch
Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge)	Ia, Ib	Hoch	Valide	Hoch
GGT	Ia, Ib	Niedrig	Valide	Niedrig
ALT	Ia, Ib	Niedrig	Valide	Niedrig
CDT	Ia, Ib	Niedrig	Valide	Niedrig
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	Ia, Ib	Moderat	Valide	Moderat
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	Ia, Ib	Moderat	Valide	Moderat
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	Ia, Ib	Moderat	Valide	Moderat
Übelkeit	Ia, Ib	Hoch	Valide	Hoch
Schwindel	Ia, Ib	Hoch	Valide	Hoch
Schlaflosigkeit	Ia, Ib	Hoch	Valide	Hoch
Kopfschmerzen	Ia, Ib	Hoch	Valide	Hoch
Müdigkeit	Ia, Ib	Moderat	Valide	Moderat
Schläfrigkeit	Ia, Ib	Hoch	Valide	Hoch
Gesamt	Ia, Ib	Hoch	Valide	Hoch

GGT: Gammaglutamyltransferase, ALT: Alaninaminotransferase, CDT: Kohlenhydrat defizientes Transferrin

Alle berücksichtigten Studien sind Studien der Evidenzstufe Ib. Die daraus resultierenden Meta-Analysen entsprechen der höchsten Evidenzstufe Ia. Die Studienqualität für die Endpunkte Trinkhäufigkeit, Trinkmenge, Trinkmenge (TAC), Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge), Übelkeit, Schwindel, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen und Schläfrigkeit ist hoch. Die Studienqualität für die Endpunkte Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und Müdigkeit ist moderat. Die Studienqualität für die Endpunkte Gammaglutamyltransferase (GGT), Alaninaminotransferase (ALT) und Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT) ist niedrig. Bei allen in diesem Dossier dargestellten Endpunkten handelt es sich um patientenrelevante und valide Endpunkte. Die Aussagekraft der Nachweise für die Endpunkte Trinkhäufigkeit, Trinkmenge, Trinkmenge (TAC), Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge), Übelkeit, Schwindel, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen und Schläfrigkeit ist hoch. Die Aussagekraft der Nachweise für die Endpunkte Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse, Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und Müdigkeit ist moderat. Die Aussagekraft der Nachweise für die Endpunkte Gammaglutamyltransferase (GGT), Alaninaminotransferase (ALT) und Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT) ist niedrig.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*

- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

In klinischen Studien zur Pharmakotherapie der Alkoholabhängigkeit werden verschiedenste Endpunkte verwendet. Dies ist das Resultat einer Analyse von über 100 klinischen Studien (Falk et al. 2010). Es werden vornehmlich primäre Endpunkte, wie Quantität und Frequenz des Trinkverhaltens, zur Messung der Konsequenzen des Alkoholkonsums in diesen Studien verwendet, weil diese Endpunkte sensitiv gegenüber der Feststellung von Unterschieden zwischen den Therapiegruppen sind. Diese Endpunkte werden klassifiziert als kontinuierliche oder kategoriale Parameter. Die häufigsten kontinuierlichen Messungen sind u.a. „drinks per day“ (Anzahl Getränke pro Tag) und „heavy drinking days“ (schwere Trinktage).

In den letzten Jahren hat sich die Erkenntnis etabliert, dass die Abstinenz nicht das einzige erfolgreiche Ziel der Therapie bei alkoholabhängigen Patienten sei (Gastfriend et al. 2007). Eine bedeutsame Alternative zur Abstinenz ist die Reduktion des Alkoholkonsums. Das Erreichen dieses Therapieziels wird mit den entsprechenden, patientenrelevanten Endpunkten gemessen wie das Erreichen des Therapieziels Abstinenz. Die Messung kontinuierlicher Parameter, wie die Quantität und Frequenz des Alkoholkonsums, stellen ein eindeutigeres Verständnis für Morbidität, Mortalität und der Beziehung zwischen individuellen Patientencharakteristika und der Alkoholabhängigkeit dar. Die Quantität des Alkoholkonsums ist beispielsweise ein bedeutsamer Endpunkt, da er stellvertretend die negativen Konsequenzen (z.B. beeinträchtigte physische und mentale Funktion, Lebensqualität, ökonomischer Status, Mortalität) von Alkoholkonsum repräsentiert.

Die EMA hat daher entsprechend Richtlinien zur Durchführung klinischer Studien mit dem Therapieziel Abstinenz und der Reduktion des Alkoholkonsums entwickelt. In klinischen Studien zur Reduktion des Alkoholkonsums werden die kontinuierlichen Endpunkte „schwere Trinktage“ und „gesamter Alkoholkonsum“ als co-primäre Endpunkte definiert, auch weil die Reduktion der schweren Trinktage mit spezifischen Risiken assoziiert ist wie akute kardiovaskuläre Symptome oder Unfallrate (EMA 2010).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die kontinuierlichen Endpunkte „Trinktage“ und „Alkoholkonsum“ patienten- und klinisch-relevante Endpunkte zur Dokumentation der Wirksamkeit einer Therapie der Alkoholabhängigkeit im Praxisalltag repräsentieren.

Aufgrund der zahlreichen und verschiedenartigen Parameter, die in der Therapie der Alkoholabhängigkeit zur Dokumentation der Wirksamkeit verwendet werden, wurde ein Delphi-Panel durchgeführt (Hillemacher 2014). Ziel dieses Delphi-Panels war, die patientenrelevanten Zielgrößen und deren Bedeutung für den niedergelassenen Arzt und somit für den

deutschen Versorgungskontext zu dokumentieren. Fünf Experten aus dem Bereich Suchtmedizin und Psychiatrie entwickelten einen Fragebogen, der von einer repräsentativen Stichprobe in Deutschland niedergelassener Ärzte bearbeitet wurde. Die Ärzte bewerteten den täglichen Alkoholkonsum sowie die schweren Trinktage gleichrangig als primär bedeutsame Zielgrößen der Therapie. Zwischen Hausärzten und nervenärztlichen Fachärzten wurde kein wesentlicher Unterschied in der Bewertung festgestellt, wobei die Zielgröße „Alkoholkonsum“ von den Fachärzten als bedeutsamer eingestuft wurde als die „schweren Trinktage“. Der in klinischen Studien geprüfte Endpunkt „Laborwerte“, einem sekundären Wirksamkeitsparameter nach EMA-Guideline (EMA 2010), wird eine mäßige Bedeutung im Mittelfeld attestiert. Die Endpunkte „abstinente Tage/Monate“ und „Mortalität“ werden mit den niedrigsten Werten im Ranking dokumentiert. Wird die Berufserfahrung der Ärzte bei der Bewertung der Bedeutsamkeit berücksichtigt, bestätigt sich die hochrangige Bedeutung der Endpunkte „Alkoholkonsum“ und „schwere Trinktage“. Diese Zielgrößen sind somit die bedeutsamsten Endpunkte der Therapie alkoholabhängiger Patienten im deutschen Versorgungskontext. Auch bleibt die „Mortalität“ unter Berücksichtigung der Berufserfahrung der Ärzte in der Auswertung unverändert Schlusslicht im Ranking. Es zeigt sich auch in diesem Delphi-Panel sehr robust, dass die kontinuierlichen Parameter „Alkoholkonsum“ und „schwere Trinktage“ die klinisch relevanten Endpunkte in der Therapie alkoholabhängiger Patienten sind. Das Delphi-Panel hat für den deutschen Versorgungskontext die Bedeutung der patienten-relevanten Endpunkte „Alkoholkonsum“ und „schwere Trinktage“ bestätigt.

Die Ärzte wurden auch hinsichtlich eigener Therapierfolge bei alkoholabhängigen Patienten befragt. Die Ärzte beurteilten die eigenen Erfolge einer Therapie in einer 6-monatigen Behandlung mit einer ca. 40%igen Verbesserung im Endpunkt „schwere Trinktage“ (-39%, Median) und „Alkoholkonsum“ (-43%, Median), die Verbesserung bei „Leberwerte“ wurde mit 25%iger Verbesserung (32-34%, Median) klassifiziert. Die höchsten Erwartungen orientieren sich wiederum an den Zielgrößen „Alkoholkonsum“ und „schwere Trinktage“. Diese eigenen Erfolge der befragten Ärzte bei Routinebehandlungen können mit den Ergebnissen aus den klinischen Studien mit Nalmefen verglichen werden. In der klinischen Studie 12013A wurde eine Reduktion der Trinkhäufigkeit gemessen mittels schwerer Trinktage/Monat (HDD/Monat) von anfangs 19 Tage auf 9 Tage nach einer 6-monatigen Therapie dokumentiert. Dies entspricht einer Reduktion der Trinkhäufigkeit um 52%. Entsprechend wurde in der zweiten Studie, 12023A eine Reduktion der schweren Trinktage von anfangs 23 Tage auf 10 Tage registriert. Dies entspricht einer Reduktion um 56%. Die Reduktion der Trinkhäufigkeit unter einer Behandlung mit Nalmefen liegt somit erheblich und klinisch relevant über den Therapieerfolgen unter Routinebedingungen wie sie von den befragten Ärzten im Delphi-Panel angegeben wurden. Auch der zweite wichtige Endpunkt „Alkoholkonsum“ kann entsprechend analysiert werden. In der klinischen Studie 12013A wurde eine Reduktion der Trinkmenge gemessen mittels TAC (total alcohol consumption) von anfangs 100g/Tag auf 44g/Tag nach einer 6-monatigen Therapie dokumentiert. Dies entspricht einer Reduktion der Trinkmenge um 57%. Entsprechend wurde in der zweiten

Studie, 12023A eine Reduktion des Alkoholkonsums von anfangs 113g/Tag auf 43g/Tag registriert. Dies entspricht eine Reduktion um 62%. Die Reduktion der Trinkmenge unter einer Behandlung mit Nalmefen liegt somit erheblich und klinisch relevant über den Therapieerfolgen unter Routinebedingungen wie sie von den befragten Ärzten im Delphi-Panel angegeben wurden.

Es liegt eine weitere Referenz vor, die zur Ableitung der klinischen Relevanz des Effektes von Nalmefen verwendet werden kann. Bei kontinuierlichen Endpunkten (wie Tage der Abstinenz, Trinktage) beurteilen Leistungserbringer einen Endpunkt als klinisch signifikant, wenn der Basiswert halbiert oder verdoppelt wird (Miller/Manuel 2008). Dies ist das Ergebnis einer Befragung von N=50 Personen, die im Gesundheitssektor arbeiten. Angewendet auf die oben aufgeführten Ergebnisse aus den klinischen 12013A und 12023A kann sowohl bei der Reduktion der Trinkmenge als auch bei der Verminderung der schweren Trinktage eine Halbierung der Basiswerte zu Beginn der Behandlung beobachtet werden. Auch bei Anwendung dieser Definition der klinischen Relevanz kann der klinisch relevante Effekt von Nalmefen konstatiert werden.

Der Vergleich Nalmefen gegenüber Naltrexon basiert auf kontinuierlichen Endpunkten. In der multiplen Endpunktanalyse der Zielgröße Veränderung der Trinkmenge resultiert für Nalmefen eine Effektstärke von -0,372 gegenüber einer Effektstärke bei Naltrexon von 0,129. Es resultiert eine Differenz von 0,501 zum Vorteil von Nalmefen. Der Unterschied zwischen beiden Substanzen ist statistisch signifikant ($p=0,009$). Die Effektstärke kann unter Berücksichtigung der Versorgungssituation in Deutschland auch auf der Basis der Ausführungen von Cohen (1988) bewertet werden. Cohen interpretiert eine Effektstärke von $d=0,2$ als relevanten Effekt. Nalmefen zeigt somit bei der bedeutsamen Zielgröße Veränderung der Trinkmenge einen klinisch relevanten Vorteil gegenüber Naltrexon.

In einer Sensitivitätsanalyse wurden die beiden Wirkstoffe Nalmefen und Naltrexon erneut verglichen. In diesem Vergleich wurde die Veränderung der Trinkmenge als singuläre Endpunktanalyse (TAC) ausgewertet. Es resultiert für Nalmefen eine Effektstärke von -0,372 gegenüber einer Effektstärke bei Naltrexon von 0,379. Der Unterschied zwischen beiden Substanzen ist auch hier statistisch signifikant ($p=0,008$). Die Effektstärke kann wiederum auf der Basis der Ausführungen von Cohen (1988) bewertet werden. Nalmefen zeigt somit einen ausgeprägten klinisch relevanten Vorteil bei dem Einzelendpunkt TAC gegenüber Naltrexon.

Die Effekte der klinisch relevanten Endpunkte zur Veränderung der Trinkmenge und der Veränderung der Trinkhäufigkeit wurden gemeinsam in einer Analyse „Alkoholkonsum“ ausgewertet. Es resultiert für Nalmefen eine Effektstärke von -0,354 gegenüber einer Effektstärke bei Naltrexon von -0,037. Es resultiert eine Differenz von 0,316 zum Vorteil von Nalmefen. Der Unterschied zwischen beiden Substanzen ist statistisch signifikant ($p=0,050$). Die Effektstärke kann wiederum auf der Basis der Ausführungen von Cohen (1988) bewertet werden. Nalmefen zeigt somit bei der bedeutsamen Zielgröße Veränderung des Alkoholkonsums einen klinisch relevanten Vorteil gegenüber Naltrexon.

Die überlegene Wirksamkeit von Nalmefen gegenüber Naltrexon wurde in mehreren, unabhängigen Analysen mittels klinisch relevanter kontinuierlicher Endpunkte belegt. Der überlegene Effekt von Nalmefen gegenüber Naltrexon ist klinisch relevant und wurde robust in mehreren Analysen dokumentiert.

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Die patientenrelevanten Endpunkte Trinkmenge (TAC) und Trinkhäufigkeit (HDD) sind gemäß EMA Leitlinie die co-primären Endpunkte zur Erhebung der Wirksamkeit hinsichtlich Reduktion des Alkoholkonsums. Die Biomarker ALT, GGT und CDT stellen supportive Biomarker dar, welche durch Alter, Geschlecht, Arzneimittel und andere Erkrankungen beeinflusst werden können (EMA 2010). Aus diesem Grund wird der Zusatznutzen von Nalmefen gegenüber Naltrexon hinsichtlich Wirksamkeit von den Ergebnissen der patientenrelevanten a priori geplanten Endpunkte Trinkhäufigkeit, Trinkmenge, Trinkmenge (TAC) und Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) nach 24 Wochen Behandlung abgeleitet. Hinsichtlich Sicherheit wird der Zusatznutzen von den Ergebnissen der Endpunkte Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse abgeleitet. Aussagen zu dem Endpunkt Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse können aufgrund erheblicher Heterogenität nicht abgeleitet werden. Die Ergebnisse zu den einzelnen unerwünschten Ereignissen (Übelkeit, Schwindel, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schläfrigkeit) werden nicht in die Zusatznutzenbewertung einbezogen, da sie meist leicht und vorübergehend sind (Dauer: 1 - 24,5 Tage). Im Folgenden wird die Herleitung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nalmefen vs. Naltrexon auf Endpunktebene dargestellt. Die Einschätzung des Effektes erfolgt anhand der Heterogenität des Effektschätzers. Bei einem p-Wert $<0,2$ liegen heterogene Ergebnisse vor. Bei einem p-Wert $>0,2$ liegen gleichgerichtete Effekte vor. Für das Ausmaß der Gleichgerichtetheit ist das I^2 maßgeblich. Bei einem I^2 von $\leq 30\%$ liegt ein deutlich gleichgerichteter Effekt vor, bei einem I^2 von $\geq 30\%$ liegt ein mäßig gleichgerichteter Effekt vor.

Tabelle 4-204: Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nalmefen vs. Naltrexon auf Endpunktebene (nach 24 Wochen)

Endpunkte Morbidität	Anzahl der Studien (n)	Effekte	Ergebnissicherheit	Ableitung der Wahrscheinlichkeit
Trinkhäufigkeit	6	Deutlich gleichgerichtet, homogen	Hoch	Beleg
Trinkmenge	6	Statistisch signifikant, homogen	Hoch	Beleg
Trinkmenge (TAC)	5	Statistisch signifikant, homogen	Hoch	Beleg
Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge)	6	Statistisch signifikant, homogen	Hoch	Beleg
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	6	Statistisch nicht signifikant, unbedeutend heterogen	Hoch	Beleg
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	6	Statistisch nicht signifikant, unbedeutend heterogen	Hoch	Beleg

Der Zusatznutzen von Nalmefen gegenüber Naltrexon wurde pro Endpunkt anhand von mindestens 5 Studien der Evidenzstufe Ib bewertet. Die Ergebnisse zur Trinkmenge und der dazugehörigen Sensitivitätsanalyse mit Trinkmenge (TAC) weisen bei einer homogenen Datenlage eine statistisch signifikante Überlegenheit von Nalmefen auf. Die Ergebnisse zur Trinkhäufigkeit sind bei einer ebenfalls homogenen Datenlage deutlich gleichgerichtet zum Vorteil von Nalmefen. Die gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge (Alkoholkonsum) weist bei homogener Datenlage eine statistisch signifikante Überlegenheit von Nalmefen gegenüber Naltrexon auf. Alle Ergebnisse zur Wirksamkeit basieren auf eine homogene Datenlage, sind konsistent und zeigen in die gleiche, positive Richtung zum Vorteil von Nalmefen. Bei der Betrachtung der sicherheitsrelevanten Endpunkte Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ergibt sich bei einer nur leichten und unbedeutenden Heterogenität der Ergebnisse eine gleich gute Sicherheit von Nalmefen und Naltrexon. Die Qualität der eingeschlossenen Studien ist hoch und das Verzerrungspotential in den relevanten Endpunkten niedrig.

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

Ausmaß des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Nalmefen vs. Naltrexon auf Endpunktebene dargestellt.

Tabelle 4-205: Ausmaß des Zusatznutzens von Nalmefen vs. Naltrexon auf Endpunktebene

Endpunkte Morbidity	NMF vs. Pbo Hedges' g/RR [95%-KI] p-Wert	NTX vs. Pbo Hedges' g/RR [95%-KI] p-Wert	NMF vs. NTX: Hedges' g/RR [95%-KI] p-Wert	Endpunkt-kategorie	Ausmaß des Zusatznutzens
Trinkhäufigkeit	-0,336 [-0,495; -0,176] p<0,001	-0,155 [-0,469; 0,160] p=0,336	-0,181 [-0,534; 0,172] p=0,314	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Trinkmenge	-0,372 [-0,531; -0,212] p<0,001	0,129 [-0,210; 0,467] p=0,457	-0,500 [-0,875;-0,126] p=0,009	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome	Beträchtlicher Zusatznutzen
Trinkmenge (TAC)	-0,372 [-0,531; -0,212] p<0,001	0,379 [-0,153; 0,911] p=0,162	-0,751 [-1,306;-0,196] p=0,008	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome	Beträchtlicher Zusatznutzen
Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge)	-0,354 [-0,492; -0,216] p<0,001	-0,037 [-0,322; 0,248] p=0,798	-0,316 [-0,633; 0,000] p=0,050	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome	Beträchtlicher Zusatznutzen
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	1,145 [1,075; 1,219] p<0,001	0,366 [1,187; 0,818] p=0,366	0,96 [0,66; 1,41] p=0,850	Nicht schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome	Kein zusätzlicher Schaden
Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	1,343 [0,686; 2,631] p=0,389	1,291 [0,391; 4,267] p=0,675	1,04 [0,26; 4,10] p=0,955	Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome	Kein zusätzlicher Schaden
Gesamtaussage				Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome	Beträchtlicher Zusatznutzen
RR: Relatives Risiko; NMF: Nalmefen; NTX: Naltrexon; Pbo: Placebo					

Bei den für die Bewertung des Zusatznutzens relevanten Endpunkten Trinkhäufigkeit, Trinkmenge, Trinkmenge (TAC), Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) und Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse handelt es sich um schwere Symptommatiken der Alkoholabhängigkeit. Die Schwere der Symptome ergibt sich aus dem Alkoholkonsum mit hohen bis sehr hohen Risikoniveau gemäß WHO-Kriterien zu Beginn der Behandlung bzw. der Schwere der unerwünschten Ereignisse. Die Kategorien der WHO-Kriterien Alkoholkonsum mit hohen bis sehr hohen Risikoniveau stellen die 2 höchsten Kategorien des Trink-Risikoniveaus dar. Die Symptome sind demnach als schwer bzw. schwerwiegend einzustufen. Der Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse wird als nicht schwerwiegende Symptomatik klassifiziert.

Die Interpretation der Ergebnisse des Vergleichs Nalmefen gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie Naltrexon erfolgt auf der Basis der Methodik, die auch die Cochrane Collaboration anwendet (Higgins/Green, 2008).

Im Endpunkt „Trinkmenge“ wird ein statistisch signifikanter Effekt (Hedges' g) für Nalmefen von -0,372 [95%-KI: -0,531; -0,212] im Vergleich zu Placebo registriert ($p < 0,001$). Im Gegensatz hierzu wird bei Naltrexon ein Effekt von 0,129 [95%-KI: -0,210; 0,467] kalkuliert. Der Effekt von Naltrexon, der sich nicht statistisch signifikant von Placebo unterscheidet ($p = 0,457$), wird um das annähernd 4-fache von Nalmefen übertroffen. Die Konfidenzintervalle liegen bei Nalmefen in einem engen Bereich [95%-KI: -0,531; -0,212]. Bei derart schmalen Konfidenzintervallen wird die Effektstärke seitens Cochrane Collaboration als „präzise“ beschrieben (Kapitel 12.4.1). Das Konfidenzintervall unter Naltrexon ist ausgeprägt [95%-KI: -0,210; 0,467]. Der Wahrscheinlichkeitswert des Vergleichs Nalmefen versus Naltrexon liegt bei $p = 0,009$ und erreicht die Schwelle der Signifikanz. Der p -Wert zeigt eine Differenzierung von Nalmefen gegenüber Naltrexon. Nach Cohen (Cohen 1988) ist eine Effektstärke von 0,2 als klinisch relevant einzustufen. Die Differenz der Effektstärken von Nalmefen (-0,372) und Naltrexon (0,129) beträgt 0,5. Dieser Wert liegt deutlich über der Schwelle der klinischen Relevanz. Nalmefen ist dem Naltrexon statistisch signifikant und klinisch relevant in der Verringerung der Trinkmenge überlegen. Es resultiert daher ein beträchtlicher Zusatznutzen von Nalmefen gegenüber Naltrexon im Endpunkt Trinkmenge, da die schwerwiegenden Symptome statistisch signifikant und klinisch relevant in bisher nicht erreichtem Ausmaß deutlich verbessert werden.

Im Endpunkt „Trinkmenge (TAC)“ wird ein statistisch signifikanter Effekt (Hedges' g) für Nalmefen von -0,372 [95%-KI: -0,531; -0,212] im Vergleich zu Placebo registriert ($p < 0,001$). Im Gegensatz hierzu wird bei Naltrexon ein Effekt von 0,379 [95%-KI: -0,153; 0,911] kalkuliert. Der Effekt von Naltrexon, der sich nicht statistisch signifikant von Placebo unterscheidet ($p = 0,162$), wird um das 2-fache von Nalmefen übertroffen. Die Konfidenzintervalle liegen bei Nalmefen in einem engen Bereich [95%-KI: -0,531; -0,212].

Bei derart schmalen Konfidenzintervallen wird die Effektstärke seitens Cochrane Collaboration als „präzise“ beschrieben (Kapitel 12.4.1). Das Konfidenzintervall unter Naltrexon ist ausgeprägt [95%-KI: -0,153; 0,911]. Der Wahrscheinlichkeitswert des Vergleichs Nalmefen versus Naltrexon liegt bei $p=0,008$ und erreicht die Schwelle der Signifikanz. Der p-Wert zeigt eine Differenzierung von Nalmefen gegenüber Naltrexon. Die Differenz der Effektstärken von Nalmefen (-0,372) und Naltrexon (0,379) beträgt 0,8. Dieser Wert liegt deutlich über der Schwelle der klinischen Relevanz. Nalmefen ist dem Naltrexon statistisch signifikant und klinisch relevant in der Verringerung der Trinkmenge (TAC) überlegen. Es resultiert ein beträchtlicher Zusatznutzen von Nalmefen gegenüber Naltrexon im Endpunkt Trinkmenge (TAC), da die schwerwiegenden Symptome statistisch signifikant und klinisch relevant in bisher nicht erreichtem Ausmaß deutlich verbessert werden.

In dem Endpunkt „Trinkhäufigkeit“ wird ein statistisch signifikanter Effekt (Hedges' g) für Nalmefen von -0,336 [95%-KI: -0,495; -0,176] im Vergleich zu Placebo registriert ($p<0,001$). Im Gegensatz hierzu wird bei Naltrexon ein Effekt von -0,155 [95%-KI: -0,469; 0,160] kalkuliert. Der Effekt von Naltrexon, der sich nicht statistisch signifikant von Placebo unterscheidet ($p=0,336$), wird um das annähernd 2-fache von Nalmefen übertroffen. Die Konfidenzintervalle liegen bei Nalmefen in einem engen Bereich [95%-KI: -0,495; -0,176]. Bei derart schmalen Konfidenzintervallen wird die Effektstärke seitens Cochrane Collaboration als „präzise“ beschrieben (Kapitel 12.4.1). Das Konfidenzintervall unter Naltrexon ist ausgeprägt [95%-KI: -0,469; 0,160]. Der Wahrscheinlichkeitswert des Vergleichs Nalmefen versus Naltrexon liegt bei $p=0,314$ und erreicht die Schwelle der Signifikanz nicht. Der p-Wert zeigt gleichwohl eine Tendenz für eine Differenzierung von Nalmefen gegenüber Naltrexon. Die Differenz der Effektstärken von Nalmefen (-0,336) und Naltrexon (-0,155) beträgt 0,2. Dieser Wert erreicht die Schwelle der klinischen Relevanz. Es resultiert ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von Nalmefen gegenüber Naltrexon im Endpunkt Trinkhäufigkeit, da die präzise Tendenz die klinisch-relevante Verbesserung der Symptome bestätigt.

Im Endpunkt „Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge)“ wird zwischen Nalmefen und Naltrexon ein p-Wert von $p=0,050$ kalkuliert.

Die Cochrane Collaboration führt zum Thema Signifikanzniveau aus, dass der p-Wert unter Verwendung weiterer Kenngrößen interpretiert werden sollte (Kapitel 12.4.2) (Higgins and Green 2008). In Metaanalysen wird der p-Wert primär vom Effektschätzer und der Fallzahl beeinflusst. Bei Metaanalysen mit wenigen Studien wird seitens der Cochrane Collaboration die Empfehlung gegeben, die Signifikanz der Effekte auch differenziert unter Einbezug der Effektschätzer und Konfidenzintervalle zu bewerten. Bei metaanalytischen Vergleichen kontinuierlicher Endpunkte empfiehlt die Cochrane Collaboration die Verwendung standardisierter Mittelwertdifferenzen (Kapitel 12.6; Seite 377ff). Diese Vorgehensweise wird von Lundbeck entsprechend angewendet. Der Effekt (Hedges' g) von Nalmefen beträgt -0,354 [95%-KI: -0,492; -0,216]. Im Gegensatz hierzu wird bei Naltrexon ein Effekt von -0,037 [95%-KI: -0,322; 0,248] kalkuliert. Der Effekt von Naltrexon, der sich nicht statistisch

signifikant von Placebo unterscheidet ($p=0,800$), wird um das 10-fache von Nalmefen übertroffen. Die Konfidenzintervalle liegen bei Nalmefen in einem engen Bereich [95%-KI: -0,492; -0,216]. Bei derart schmalen Konfidenzintervallen wird die Effektstärke seitens Cochrane Collaboration als „präzise“ beschrieben (Kapitel 12.4.1). Das Konfidenzintervall unter Naltrexon ist ausgeprägt [95%-KI: -0,322; 0,248]. Der Wahrscheinlichkeitswert des Vergleichs Nalmefen versus Naltrexon liegt bei $p=0,050$ und erreicht die Schwelle der Signifikanz. Der p-Wert zeigt eine Differenzierung von Nalmefen gegenüber Naltrexon. Die Differenz der Effektstärken von Nalmefen (-0,354) und Naltrexon (0,037) beträgt 0,3. Dieser Wert erreicht die Schwelle der klinischen Relevanz. Nalmefen ist dem Naltrexon in der Reduktion des Alkoholkonsums (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) statistisch signifikant und klinisch relevant überlegen.

Es resultiert ein beträchtlicher Zusatznutzen von Nalmefen gegenüber Naltrexon im Endpunkt Alkoholkonsum (gemeinsame Betrachtung der Trinkhäufigkeit und Trinkmenge).

In den Endpunkten Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zeigten sich im indirekten Vergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p=0,850$ und $p=0,955$). Es ergibt sich ein Beleg für keinen zusätzlichen Schaden von Nalmefen gegenüber Naltrexon in diesen beiden Endpunkten.

Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Die Gesamtbewertung des Zusatznutzens von Selincro® (Nalmefen) muss auch die Versorgungsrealität in Deutschland berücksichtigen. 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). Bis zu diesem Zeitpunkt wurden GKV-Versicherte pharmakotherapeutisch ausschließlich mit dem Ziel der Abstinenz behandelt, was dazu geführt hat, dass pro Jahr ca. 3% bis 4% der erkrankten Alkoholabhängigen und ca. 11% bis 12% der ambulant diagnostizierten Alkoholabhängigen stationär oder teilstationär behandelt wurden und die Therapie durch Arzneimittel unterstützt wurde (Lundbeck 2014b).

Die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage III Nummer 2 ermöglicht nun, dass GKV-versicherte alkoholabhängige Patienten auch pharmakotherapeutisch mit dem Ziel der Reduktion des Alkoholkonsums behandelt werden können. Dieses Therapieziel wird v.a. im ambulant-ärztlichen Versorgungssystem verfolgt werden. Gemäß den Maßgaben der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage III Nummer 2 dürfen Medikamente zur Reduktion der Alkoholmenge bei Alkoholabhängigen nur bis zu einer Behandlungsdauer von bis zu 6 Monaten zu Lasten der GKV verordnet werden. Dies bedeutet, dass sich therapeutische Effekte bereits in diesem kurzen Behandlungszeitraum manifestieren müssen und anhand relevanter Endpunkte bewertet werden, die die Veränderung der Trinkmenge, die

Veränderung des totalen Alkoholkonsums und die Veränderung der Trinkhäufigkeit abbilden, um somit die Veränderung des Alkoholkonsums darzustellen.

Der Vergleich Nalmefen gegenüber Naltrexon wird für die klinisch relevanten Endpunkte mittels Effektstärken beurteilt. Für diese Effektstärken existieren Schwellenwerte, die das Ausmaß des Effektes allgemein beschreiben (Cohen 1988). Cohen führt aus, dass es sich bei diesen Schwellenwerten um relative Größen handelt, die willkürlich festgelegt wurden. Es besteht allgemeiner Konsens, dass die Effekte einer Therapie mit medizinischem Sachverstand und unter Berücksichtigung der zur Verfügung stehenden therapeutischen Möglichkeiten erfolgen sollte.

Die Effektivität von Naltrexon in der Reduktion des Alkoholkonsums ist also zuerst zu bewerten, um dann in einem zweiten Schritt den relativen Zusatznutzen von Nalmefen zu beurteilen. Naltrexon zeigt im direkten Vergleich zu Placebo sowohl in einzelnen klinischen Studien als auch im metaanalytischen Vergleich lediglich eine sehr geringe Effektstärke in den o.a. patienten-relevanten Endpunkten. Diese Effekte von Naltrexon weisen auf keine statistisch signifikante Differenzierung gegenüber Placebo hin. Bei korrespondierenden Vergleichen wird für Nalmefen eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo dokumentiert. Die Effektstärken sind um ein Vielfaches gegenüber Naltrexon erhöht. Die Vergleiche zwischen Nalmefen und Naltrexon auf der Basis von für den deutschen Versorgungskontext bedeutenden klinisch relevanten Endpunkten belegen den beträchtlichen Zusatznutzen von Nalmefen gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die in dem vorliegenden Dossier dokumentierte Effektstärke von Naltrexon wurde mit bibliographischen Daten verglichen. Die im vorliegenden Dossier kalkulierten Effektstärken korrespondieren mit jenen anderer Metaanalysen. In einer Übersichtsarbeit wurde Naltrexon sowohl hinsichtlich des Therapieziels Abstinenz als auch in der Reduktion des Alkoholkonsums geprüft wurde. In der Mehrzahl handelt es sich um Studien zum Therapieziel der Abstinenz; die wenigen klinischen Studien zur Reduktion des Alkoholkonsums sind inkonsistent (Mann 2004). Auch in einer Metaanalyse der Cochrane-Collaboration wird festgestellt, dass zur Beurteilung der Effektivität von Naltrexon in der Reduktion des Alkoholkonsums nur wenige Studien zur Verfügung stehen (Rösner et al. 2010). Hintergrund dieser Metaanalyse der Cochrane Collaboration war die aus zahlreichen Metaanalysen bekannten geringen bis moderaten Effekte von Naltrexon zu re-evaluieren. In der aktuellen Analyse der Cochrane Collaboration wurde eine Reduktion der schweren Trinktage um ungefähr 3% festgestellt (MD -3,25 [95%-KI -5,51; -0,99]) sowie eine Abnahme des Alkoholkonsums um 11g/Tag (MD -10,83 [95%-KI -19,69; -1,97]). Diese Daten bestätigen die Schlussfolgerungen anderer Reviews und Metaanalysen zur Effektstärke von Naltrexon. In einer aktuellen Übersichtsarbeit wird auf die geringe Effektgröße von Naltrexon bei der Verminderung des Alkoholkonsums verwiesen (Edwards et al. 2011). Eine nur geringe Effektgröße wird dem Naltrexon auch in einem weiteren Übersichtsartikel attestiert (Johnson 2008).

Die in der Literatur dokumentierte Effektstärke von Naltrexon wird von der Mehrzahl der Autoren als „gering“ bewertet. Demgegenüber zeigt Nalmefen im metaanalytischen Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Naltrexon eine um das Vielfache erhöhte Effektivität in patienten-relevanten Endpunkten. Aus klinischer Perspektive, und unter Berücksichtigung der Effektstärke von Naltrexon, wird Effektstärke für Nalmefen als „moderat bis groß“ klassifiziert. Die Differenzierung von Nalmefen gegenüber Naltrexon ist statistisch und klinisch relevant für die drei Endpunkte Veränderung des Alkoholkonsums, Veränderung der Trinkmenge und Veränderung der Trinkmenge (TAC) dokumentiert worden. Für jeden dieser Endpunkte wird ein belegter Zusatznutzen konstatiert. Der Zusatznutzen von Nalmefen ist somit robust belegt.

Der Zusatznutzen von Nalmefen übertrifft in diesen klinisch-relevanten Endpunkten der Morbidität den Nutzen von Naltrexon in den oben beschriebenen Endpunkten um das Vielfache. Insgesamt ergibt sich aus den Ergebnissen des indirekten Vergleiches ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nalmefen gegenüber Naltrexon in der Reduktion des Alkoholkonsums bei alkoholabhängigen Patienten, da die schwerwiegenden Symptome statistisch signifikant und klinisch relevant in bisher nicht erreichtem Ausmaß deutlich verbessert werden. Dies bedeutet für die Patienten eine spürbare Linderung der Erkrankung und damit einen therapie-relevanten Zusatznutzen unter Nalmefen, der nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse belegt ist.

Sowohl Prävalenz- als auch Inzidenzraten in den Studien stimmen mit Prävalenz und Inzidenz in Deutschland überein. Die Studienmedikation wurde gemäß in Deutschland gültiger Zulassung verabreicht. Die Studiendauer stimmt mit der erstattbaren Verordnungsdauer gemäß Arzneimittel-Richtlinie überein. In allen relevanten Studien wurde zusätzlich eine psychosoziale Intervention mitgeführt, wie es in Deutschland in der Praxis üblich ist. Demnach sind die Ergebnisse der relevanten Studien auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-206: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit, deren Alkoholkonsum sich auf einem hohen Risikoniveau befindet, bei denen keine körperlichen Entzugerscheinungen vorliegen und für die keine sofortige Entgiftung erforderlich ist. Der Alkoholkonsum sollte sich 2 Wochen nach einer initialen Untersuchung weiterhin auf einem hohen Risikoniveau befinden.	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Da keine direkten Vergleichsstudien zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel (Nalmefen) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Naltrexon) vorliegen, wurde ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al. 1997 mit Placebo als Brückenkomparator durchgeführt.

Der adjustierte indirekte Vergleich erfüllt den momentanen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis hinsichtlich der methodischen Anforderungen an einen indirekten Vergleich. Die Ergebnisse der Analysen sind daher aussagekräftig.

Die Studien sind hinsichtlich Studiendesign, Fragestellung, Indikation, Patientenpopulation, Vergleichstherapie (Placebo) und Endpunkte vergleichbar um eine Aussage zum Zusatznutzen ableiten zu können. Es wurden ausschließlich Studien berücksichtigt, in welchen Intervention, Patientenpopulation und Indikation mit der in Deutschland gültigen Zulassung des jeweiligen Arzneimittels übereinstimmen.

Die Ergebnisse der Studien sind somit für einen indirekten Vergleich und zur Ableitung eines Zusatznutzens von Nalmefen vs. Naltrexon geeignet und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Entfällt.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Entfällt.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Die Behandlung alkoholabhängiger Patienten mit Nalmefen erfolgt mit dem Ziel, den Alkoholkonsum ohne vorherige Entgiftung klinisch relevant zu verringern, um Folgeschäden zu reduzieren. Die Behandlung erfüllt vollständig die Anforderungen der EMA Leitlinie *Guideline on the Development of Medicinal Products for the Treatment of Alcohol Dependence* hinsichtlich des „Intermediate harm reduction goal (significant moderation without prior detoxification“ (EMA 2010: 9).

Gemäß der EMA Leitlinie ist eine klinisch relevante Reduktion der Alkoholaufnahme ein akzeptiertes und valides Behandlungsziel, sofern ein alkoholabhängiger Patient nicht sofort abstinent werden will oder kann (EMA 2010). Die Reduktion des Alkoholkonsums stellt neben dem Therapieziel der Abstinenz eine wichtige Ergänzung in der Behandlung alkoholabhängiger Patienten dar. Somit ist gewährleistet, dass auch Patienten, die zur völligen und sofortigen Abstinenz noch nicht bereit sind, ein Therapieangebot im Sinne der Reduktion

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

und der „harm reduction“ angeboten werden kann. Es gibt einen klaren medizinischen Bedarf in dieser Patientengruppe.

Wie von der EMA Leitlinie zur Ermittlung der Wirksamkeit für das Behandlungsziel ‚Intermediate harm reduction goal (significant moderation without prior detoxification)‘ vorgegeben, wurden die Parameter Änderung des Gesamtalkoholkonsums (TAC) im Vergleich zum Basiswert und Reduktion der Anzahl schwerer Trinktage (HDD) im Vergleich zum Basiswert als primäre Endpunkte in den Phase III Studien zu Nalmefen bestimmt und mit Placebo verglichen (EMA 2010).

Leitlinien und Fachgesellschaften bestätigen, dass die Parameter TAC und HDD patientenrelevante klinische Endpunkte sind (NICE 2011; EMA 2010, RKI 2008, DHS 2003, Roesner et al. 2010).

Klinische Endpunkte sind nach der *Biomarkers Definitions Working Group* Charakteristika oder Variablen, die Gefühl, Funktion oder Überleben eines Patienten widerspiegeln, sowie eindeutige Messungen oder Analysen der Erkrankungscharakteristik in einer Untersuchung oder klinischen Studie, welche die Wirkung der therapeutischen Intervention aufzeigen (BDWG 2001). TAC und HDD sind klar definierte Parameter, die schweres Trinken in einer Alkoholabhängigkeit dokumentieren, und die Wirkung von Nalmefen demonstrieren. Die Parameter TAC und HDD sind somit gemäß *Biomarkers Definitions Working Group* als klinische Endpunkte einzustufen.

Darüber hinaus haben die Parameter TAC und HDD direkten Einfluss auf das Ausmaß der Folgeschäden einer Alkoholabhängigkeit: Das absolute Risiko, eine alkoholbedingte Erkrankung oder Verletzung zu erleiden, steigt mit dem Anstieg des täglichen Alkoholkonsums über 10 g/Tag hinaus. Etwa 25 % des Unterschiedes in der Lebenserwartung zwischen west- und osteuropäischen Männern im Alter zwischen 20 - 64 Jahren im Jahr 2002 ist auf Alkohol zurückzuführen. Dies beruht zu einem großen Teil auf Unterschieden in schweren episodischen Trinkgewohnheiten (Rehm et al. 2011). Um die Mortalitätsrate zu senken, ist es relevant, die Zahl der regelmäßigen und episodisch schweren Trinkereignisse zu reduzieren (Rehm/Roerecke. 2013). Alkoholkonsum ist außerdem ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung von neuropsychiatrischen Erkrankungen, Verletzungen, Leberzirrhose, Bluthochdruck, Herz-Kreislaufkrankungen, Krebs und Infektionen (Xin et al. 2001, Rehm et al. 2011).

Zur Bestätigung der Patientenrelevanz der Endpunkte TAC und HDD wurde eine Validierung der Endpunkte nach Molenberghs durchgeführt (Lundbeck 2014d).

Hierfür wurde die Korrelation zwischen Behandlungseffekt (Nalmefen versus Placebo) auf die primären Endpunkte TAC und HDD und Behandlungseffekt auf die validen sekundären Endpunkte CGI-S, DrInc-2R und GGT ermittelt. CGI-S und die Änderung validierter Leber-

Parameter im Vergleich zum Basiswert werden von der o.g. EMA Leitlinie zur Ermittlung der Wirksamkeit für das Behandlungsziel ‚Intermediate harm reduction goal (significant moderation without prior detoxification)‘ als wichtige sekundäre Endpunkte aufgeführt (EMA 2010). GGT ist in dieser Leitlinie als validierter Biomarker gelistet (EMA 2010: 10). CGI-S ist, als Bestandteil der etablierten Metrik CGI, eine validierte Methode in psychopharmakologischen klinischen Studien (Berk et al. 2008). Die Clinical Global Impression Skalen (CGI) werden in nahezu allen klinischen Studien mit Psychopharmaka verwendet (CIPS 2005). Nach der Aufnahme in das *Assessment Manual for Psychopharmacology* des *National Institute of Mental Health* (NIMH) entwickelte sich dieses Instrument zum Standard für klinische Globalskalen in allen Bereichen der psychopharmakologischen Forschung (CIPS 2005).

DrInc-2R (Total Score) wird als weiterer nützlicher sekundärer Endpunkt gemäß EMA eingestuft (EMA 2010). DrInc-2R (Total Score) ist eine zuverlässige und valide Metrik, um die Konsequenzen des Alkoholkonsums in fünf Domänen (physical, intrapersonal, social responsibility, interpersonal, impulse control) darzustellen (Forcehimes et al. 2007). Die Validität der DrInC wurde von Forcehimes und Kollegen auf der Basis der multizentrischen, randomisierten Studie COMBINE belegt. Ziel dieser Studie war die Prüfung der Effektivität von Naltrexon, Acamprosat und Psychotherapie bei alkoholabhängigen Patienten. In einer weiteren Beschreibung des DrInC wird das Instrument als reliabel für alkoholabhängige Patienten beschrieben (Cronbach α 0.95) (Miller et al. 1995).

CGI-S, DrInc-2R und GGT wurden als sekundäre Endpunkte in den Phase III Studien zur Ermittlung der Wirksamkeit von Nalmefen bestimmt. Zusammengefasst sind die Parameter CGI-S, DrInc-2R und GGT als validierte sekundäre Endpunkte für Analysen zur Korrelation zwischen Behandlungseffekt (Nalmefen versus Placebo) auf die primären Endpunkte TAC und HDD und sekundäre Endpunkte geeignet.

Statistischer Bericht (Lundbeck 2014d)

Die Korrelation zwischen Behandlungseffekt (Nalmefen versus Placebo) auf die primären Endpunkte TAC und HDD und die sekundären Endpunkte CGI-S, DrInc-2R und GGT wurde anhand der Daten von drei Phase III Studien untersucht. Zu diesem Zweck wurde eine Meta-Analyse für kontinuierliche, normalverteilte Ergebnisse durchgeführt (Molenberghs et al. 2010).

Folgende Endpunkte wurden untersucht:

Primäre Endpunkte:

- Änderung des Gesamtalkoholkonsums (TAC) von Baseline zu Monat 6,
- Änderung der Anzahl schwerer Trinktage (HDD) von Baseline zu Monat 6.

Sekundäre Endpunkte:

- Änderung des Clinical Global Impression, Severity Scale (CGI-S) von Baseline

zu Woche 24,

- Änderung des Drinker Inventory of Consequences Total Score (DrInC-2R Total Score) von Baseline zu Woche 24,
- Gammaglutamyltransferase (GGT) in Woche 24 (log-transformiert).

Jeder primäre Endpunkt wurde gegen jeden sekundären Endpunkt validiert. Die Analysen basieren auf den in Monat 6 bzw. Woche 24 ermittelten Daten ohne Anpassung gemäß Kovariablen. Der Korrelationsgrad zwischen Behandlungseffekt auf die primären und sekundären Endpunkte wurde mittels Parameter R^2_{trial} abgeschätzt, der anhand des univariate random-effects Modells ermittelt wurde. Die Implementierung basierte auf einem SAS Makro (Tibaldi/Cortinas/Molenberghs 2003, Tilahun et al. 2007). Alle Analysen wurden mit SAS Version 9.2 durchgeführt. Ein hoher Korrelationsgrad (R^2_{trial}) kennzeichnet eine hohe Korrelation. Werte $> 0,5$ werden als Indiz einer hohen Korrelation gewertet.

Die Einheit ‚Land‘ wurde als Analyseeinheit gewählt, da die Anzahl der Länder, und die Patientenzahl pro Studie und Land, für die Durchführung einer validen Analyse ausreichend waren. Die Patientenpopulation für die Analysen bestand aus dem Full Analysis Set der Lundbeck Phase III Studien 12014A, 12023A und 12013A (Gual et al. 2013a, Mann et al. 2013a/2013g).

Die Patientenzahl betrug insgesamt 1236 Patienten; davon wurden 684 Patienten mit Nalmefen und 552 Patienten mit Placebo behandelt. Die Patienten wurden angewiesen 1 Tablette pro Tag bei Bedarf dann einzunehmen, wenn Sie das Verlangen verspürten Alkohol zu trinken („as needed dosing“), und bekamen Unterstützung in ihrer Therapie-Motivation und -Adhärenz.

Die Korrelation zwischen Behandlungseffekt (Nalmefen versus Placebo) auf den primären Endpunkt TAC in Monat 6 und die sekundären Endpunkte CGI-S, DrInc-2R und GGT in Woche 24 ist in Tabelle 4-207 dargestellt:

Tabelle 4-207: Korrelation (R^2_{trial}) zwischen TAC und den sekundären Endpunkten DrInC-2R, CGI-S und GGT

Analyse	R^2_{trial}	Standardfehler	95 % Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
TAC versus DrInC-2R Total Score	0,79	0,09	0,62	0,96
TAC versus CGI-S	0,73	0,11	0,52	0,94

TAC versus GGT (log transformiert)	0,52	0,16	0,20	0,84
---------------------------------------	------	------	------	------

Der Korrelationsgrad R^2_{trial} zwischen dem Behandlungseffekt auf TAC und die sekundären Endpunkte beträgt 0,52 (GGT), 0,73 (CGI-S) und 0,79 (DrInC-2R Total Score).

Die Korrelation zwischen Behandlungseffekt (Nalmefen versus Placebo) auf den primären Endpunkt HDD in Monat 6 und die sekundären Endpunkte CGI-S, DrInc-2R und GGT in Woche 24 ist in Tabelle 4-208 dargestellt:

Tabelle 4-208: Korrelation (R^2_{trial}) zwischen HDD und den sekundären Endpunkten DrInC-2R, CGI-S und GGT

Analyse	R^2_{trial}	Standardfehler	95 % Konfidenzintervall	
			Untere Grenze	Obere Grenze
HDD versus DrInC-2R Total Score	0,69	0,12	0,45	0,93
HDD versus CGI-S	0,55	0,16	0,24	0,86
HDD versus GGT (log transformiert)	0,53	0,16	0,21	0,85

Der Korrelationsgrad R^2_{trial} zwischen dem Behandlungseffekt auf HDD und die sekundären Endpunkte beträgt 0,53 (GGT), 0,55 (CGI-S) und 0,69 (DrInC-2R Total Score).

Diese Werte zeigen eine hohe Korrelation zwischen dem Behandlungseffekt (Nalmefen versus Placebo) auf die primären Endpunkte TAC und HDD und dem Effekt auf die sekundären Endpunkte CGI-S, DrInc-2R und GGT auf.

Die nachgewiesene hohe Korrelation bestätigt, dass die primären Endpunkte TAC und HDD als patientenrelevante klinische Endpunkte einzustufen sind.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie	Quellen
--------	---------

Nalmefen	
12014A	<p>CSR: Randomised double-blind, placebo-controlled, parallel-group, efficacy study of 20 mg nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence. H. Lundbeck A/S 28-Sep-2011(Lundbeck 2011a)</p> <p>Nalmefen – Modul 2.7.3 - Summary of clinical efficacy. H. Lundbeck A/S 10-Jul-2012 (Lundbeck 2012)</p> <p>GGT, ALT and CDT. Patients with high or very high DRL at baseline and randomisation – Studies 12013A, 12014A and 12023A (Lundbeck 2014a)</p> <p>Statistical Output. Results of Subgroup Analyses – Patients with high or very high DRL at baseline and randomization – Studies 12013A, 12014A, 12023A and CPH-101-0801 (Lundbeck 2014c)</p> <p>Statistical Output. Additional Supportive Information – Patients with high or very high DRL at baseline and randomization – Studies 12013A, 12014A,12023A and CPH-101-0801 (Lundbeck 2014e)</p>
12023A	<p>CSR: Randomised double-blind, placebo-controlled, parallel-group, efficacy study of 20 mg nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence. H. Lundbeck A/S 05-Oct-2011 (Lundbeck 2011b)</p> <p>Nalmefen – Modul 2.7.3 - Summary of clinical efficacy. H. Lundbeck A/S 10-Jul-2012 (Lundbeck 2012)</p> <p>GGT, ALT and CDT. Patients with high or very high DRL at baseline and randomisation – Studies 12013A, 12014A and 12023A (Lundbeck 2014a)</p> <p>Statistical Output. Results of Subgroup Analyses – Patients with high or very high DRL at baseline and randomization – Studies 12013A, 12014A, 12023A and CPH-101-0801 (Lundbeck 2014c)</p> <p>Statistical Output. Additional Supportive Information – Patients with high or very high DRL at baseline and randomization – Studies 12013A, 12014A, and 12023A and CPH-101-0801 (Lundbeck 2014e)</p>

12013A	<p>CSR: A 52-week randomised double-blind, placebo-controlled, parallel-group safety, tolerability and efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence. H. Lundbeck A/S 28-Sep-2011 (Lundbeck 2011c)</p> <p>Nalmefen – Modul 2.7.3 - Summary of clinical efficacy. H. Lundbeck A/S 10-Jul-2012 (Lundbeck 2012)</p> <p>GGT, ALT and CDT. Patients with high or very high DRL at baseline and randomisation – Studies 12013A, 12014A and 12023A (Lundbeck 2014a)</p> <p>Statistical Output. Results of Subgroup Analyses – Patients with high or very high DRL at baseline and randomization – Studies 12013A, 12014A, 12023A and CPH-101-0801 (Lundbeck 2014c)</p> <p>Statistical Output. Additional Supportive Information – Patients with high or very high DRL at baseline and randomization – Studies 12013A, 12014A, and 12023A and CPH-101-0801 (Lundbeck 2014e)</p> <p>van den Brink, W./Sørensen, P./Torup, L./Mann, K./Gual, A./for the SENSE Study Group (2014): Long-term efficacy, tolerability and safety of nalmefene as-needed in patients with alcohol dependence: A 1-year, randomised controlled study. In: Journal of psychopharmacology (Oxford, England), published online 26 March 2014</p>
CPH-101-0801	<p>CSR: Targeted CPH-101 in the treatment of heavy alcohol drinkers with impaired control. A randomized, double-blind, placebo-controlled study with randomized withdrawal. 0-28 and 28-52 week evaluation. Biotie Therapeutics Corp. 29-Oct-2004 (Biotie 2004)</p> <p>CSR – Addendum 1: 19-July-2013 (Lundbeck 2013)</p> <p>Statistical Output. Results of Subgroup Analyses – Patients with high or very high DRL at baseline and randomization – Studies 12013A, 12014A, 12023A and CPH-101-0801 (Lundbeck 2014c)</p> <p>Statistical Output. Additional Supportive Information – Patients with high or very high DRL at baseline and randomization – Studies 12013A, 12014A, and 12023A and CPH-101-0801 (Lundbeck 2014e)</p>

Naltrexon	
Balldin 2003 (NTX04)	Balldin, J./Berglund, M./Borg, S./Msnsson, M./Bendtsen, P./Franck, J./Gustafsson, L./Halldin, J./Nilsson, L.H./Stolt, G./Willander, A. (2003): A 6-month controlled naltrexone study: combined effect with cognitive behavioral therapy in outpatient treatment of alcohol dependence. In: Alcoholism, clinical and experimental research, 27. Jg., H. 7, S. 1142-1149.
Heinäälä 2001 (NTX17)	Heinaelae, P./Alho, H./Kiianmaa, K./Loennqvist, J./Kuoppasalmi, K./Sinclair, J.D. (2001): Targeted use of naltrexone without prior detoxification in the treatment of alcohol dependence: a factorial double-blind, placebo-controlled trial. In: Journal of Clinical Psychopharmacology, 21. Jg., H. 3, S. 287-292.
Morris 2001 (NTX29)	Morris, P.L./Hopwood, M./Whelan, G./Gardiner, J./Drummond, E. (2001): Naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial. In: Addiction (Abingdon, England), 96. Jg., H. 11, S. 1565-1573.
O'Malley 2003 (NTX33)	O'Malley, S.S./Rounsaville, B.J./Farren, C./Namkoong, K./Wu, R./Robinson, J./O'Connor, P.G. (2003): Initial and maintenance naltrexone treatment for alcohol dependence using primary care vs specialty care: a nested sequence of 3 randomized trials. In: Archives of Internal Medicine, 163. Jg., H. 14, S. 1695-1704.
Anton 2005 (NTX40)	Anton, R.F./Moak, D.H./Latham, P./Waid, L.R./Myrick, H./Voronin, K./Thevos, A./Wang, W./Woolson, R. (2005): Naltrexone combined with either cognitive behavioral or motivational enhancement therapy for alcohol dependence. In: Journal of Clinical Psychopharmacology, 25. Jg., H. 4, S. 349-357.
O'Malley 2008 (NTX51)	O'Malley, S.S./Robin, R.W./Levenson, A.L./GreyWolf, I./Chance, L.E./Hodgkinson, C.A./Romano, D./Robinson, J./Meandzija, B./Stillner, V./Wu, R./Goldman, D. (2008): Naltrexone alone and with sertraline for the treatment of alcohol dependence in Alaska natives and non-natives residing in rural settings: a randomized controlled trial. In: Alcoholism, clinical and experimental research, 32. Jg., H. 7, S. 1271-1283.
Volpicelli 1997 (NTX59)	Volpicelli, J.R./Rhines, K.C./Rhines, J.S./Volpicelli, L.A./Alterman, A.I./O'Brien, C.P. (1997): Naltrexone and alcohol dependence. Role of subject compliance. In: Archives of General Psychiatry, 54. Jg., H. 8, S. 737-742.

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. Anton, R. F./Moak, D. H./Latham, P./Waid, L. R./Myrick, H./Voronin, K./Thevos, A./Wang, W./Woolson, R. (2005): Naltrexone combined with either cognitive behavioral or motivational enhancement therapy for alcohol dependence. In: J Clin.Psychopharmacol., Bd. 25, H. 4, S. 349-357.
2. Aubin, H. J./van den Brink, W./Bladstrom, A./Torup, L./Mann, K./Gual, A. (2013): Esense1-efficacy of nalmefene as-needed in alcohol dependent patients with high drinking risk levels. In: Alcohol and Alcoholism, Bd. 48, S. 46-47.
3. Aubin, H. J./van den Brink, W./Sorensen, P. (2013): Esense2 - Efficacy Of Nalmefene As-Needed In Alcohol Dependent Patients With High Drinking Risk Levels. In: Esbra.
4. Balldin, J./Berglund, M./Borg, S./Mansson, M./Bendtsen, P./Franck, J./Gustafsson, L./Halldin, J./Nilsson, L. H./Stolt, G./Willander, A. (2003): A 6-month controlled naltrexone study: combined effect with cognitive behavioral therapy in outpatient treatment of alcohol dependence. In: Alcohol Clin.Exp.Res, Bd. 27, H. 7, S. 1142-1149.
5. BDWG (Biomarkers Definitions Working Group) (2001): Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. In: Clinical Pharmacology & Therapeutics, Bd. 69, H. 3, S. 89-95.
6. Berk, M./Ng, F./Dodd, S./Callaly, T./Campbell, S./Bernardo, M./Trauer, T. (2008): The validity of the CGI severity and improvement scales as measures of clinical effectiveness suitable for routine clinical use. In: J Eval.Clin.Pract., Bd. 14, H. 6, S. 979-983.
7. Berlin, J. A./Glasser, S. C./Ellenberg, S. S. (2008): Adverse event detection in drug development: recommendations and obligations beyond phase 3. In: American Journal of Public Health, Bd. 98, H. 8, S. 1366-1371.
8. Biotie Therapies Corp. (2004): Clinical Study Report CPH-101-0801-01 - Targeted CPH-101 in the treatment of heavy alcohol drinkers with impaired control. A randomized, double-blind, placebo-controlled study with randomized withdrawal. 0-28 and 28-52 week evaluation. Data on File. Kopenhagen.

9. 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).
10. Borenstein, M./Hedges, L. V./Higgins, J. P. T./Rothstein, H. R. (2009): Multiple Outcomes or Time-Points within a Study. In: Introduction to Meta-Analysis. Chichester: John Wiley & Sons, S. 225-238.
11. Bucher, H. C./Guyatt, G. H./Griffith, L. E./Walter, S. D. (1997): The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. In: J Clin.Epidemiol., Bd. 50, H. 6, S. 683-691.
12. CIPS (Collegium Internationale Psychiatriae Salarum) (2005): CGI Clinical Global Impressions. In: Internationale Skalen für Psychiatrie. Göttingen: Beltz Test, S. 33-42.
13. Clinicaltrials.gov: NCT00000456 (2010): Behavioral Therapy Plus Naltrexone for Alcoholism. Online im Internet unter <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00000456?term=nct00000456&rank=1> (16.6.2014).
14. Clinicaltrials.gov: NCT00811720 (2013): Efficacy of Nalmefene in Patients With Alcohol Dependence (ESENSE1). Online im Internet unter <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00811720?term=00811720&rank=1> (16.6.2014).
15. Clinicaltrials.gov: NCT00811941 (2013): Safety and Efficacy of Nalmefene in Patients With Alcohol Dependence (SENSE). Online im Internet unter <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00811941?term=sense+and+alcohol&rank=1> (16.6.2014).
16. Clinicaltrials.gov: NCT00812461 (2013): Efficacy of Nalmefene in Patients With Alcohol Dependence (ESENSE2). Online im Internet unter <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00812461?term=nct00812461&rank=1> (17.6.2014).
17. Cohen, J. (1988): The t Test for Means. In: Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. Lawrence Erlbaum Associates, S. 19-27.
18. CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products) (1995a): Note For Guidance On Population Exposure: The Extent Of Population Exposure To Assess Clinical Safety. CPMP/ICH/375/95. Online im Internet unter http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002747.pdf.

19. CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products) (1995b): Note For Guidance On Clinical Safety Data Management: Definitions And Standards For Expedited Reporting. CPMP/ICH/377/95.
20. CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products) (1996): Note For Guidance On Structure And Content Of Clinical Study Reports. CPMP/ICH/137/95. Online im Internet unter http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002832.pdf.
21. CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products) (2002): Note For Guidance On Good Clinical Practice. CPMP/ICH/135/95.
22. Desitin/Adepend (2013): Desitin Arzneimittel GmbH, Fachinformation Adepend Stand Mai 2013.
23. DHS (Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V.) (2003): Alkoholabhängigkeit (= Suchtmedizinische Reihe, Band 1).
24. Edwards, S./Kenna, G. A./Swift, R. M./Leggio, L. (2011): Current and promising pharmacotherapies, and novel research target areas in the treatment of alcohol dependence: a review. In: Curr Pharm.Des, Bd. 17, H. 14, S. 1323-1332.
25. EMA (European Medicines Agency) (2008): Scientific Advice Nalmefene hydrochloride (LU AA 36143). EMEA/CHMP/SAWP/280117/2008. London, Vereinigtes Königreich.
26. 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.
27. 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).
28. Falk, D./Wang, X. Q./Liu, L./Fertig, J./Mattson, M./Ryan, M./Johnson, B./Stout, R./Litten, R. Z. (2010): Percentage of subjects with no heavy drinking days: evaluation as an efficacy endpoint for alcohol clinical trials. In: Alcohol Clin.Exp.Res, Bd. 34, H. 12, S. 2022-2034.
29. Forcehimes, A. A./Tonigan, J. S./Miller, W. R./Kenna, G. A./Baer, J. S. (2007): Psychometrics of the Drinker Inventory of Consequences (DrInC). In: Addict Behav., Bd. 32, H. 8, S. 1699-1704.
30. Francois, C./Rahhali, N./Chalem, Y./Torup, L./Sorensen, P./Luquiens, A./Aubin, H. (2013): Consequences of the reduction of alcohol consumption on patient's reported outcomes with the use of nalmefene. In: Value in Health, Bd. 16, S. 63.

31. Freeman, W. M./Vrana, K. E. (2010): Future prospects for biomarkers of alcohol consumption and alcohol-induced disorders. In: Alcohol Clin.Exp.Res, Bd. 34, H. 6, S. 946-954.
32. 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 Ordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten. Online im Internet unter https://www.g-ba.de/downloads/83-691-351/AM-RL-III-Verordnungeinschraenkungen_2014-05-13.pdf (27.6.2014).
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. Golka, K./Wiese, A. (2004): Carbohydrate-deficient transferrin (CDT)--a biomarker for long-term alcohol consumption. In: J Toxicol.Environ.Health B Crit Rev, Bd. 7, H. 4, S. 319-337.
35. Gual, A./He, Y./Torup, L./van den Brink, W./Mann, K. (2012): Esense 2: A randomised, double-blind, placebo-controlled study of nalmefene, as-needed use in alcohol dependent patients. In: Alcoholism: Clinical and Experimental Research, Bd. 36, S. 246.
36. Gual, A./He, Y./Torup, L./van den Brink, W./Mann, K. (2012): Randomised, double-blind, placebo-controlled study of nalmefene in patients with alcohol dependence. In: Alcoholism: Clinical and Experimental Research, Bd. 36, S. 137.
37. Gual, A./an den Brink, W./Sorensen, P./Torup, P./Mann, K. (2013): Long-term efficacy of nalmefene as-needed in alcohol dependent patients with high drinking risk levels. In: Alcohol and Alcoholism, Bd. 48, S. 46.
38. Gual, A./Sorensen, P. (2013): P23 - Demographics And Baseline Characteristics Of The Nalmefene PHASE 3 PROGRAMME STUDY POPULATION. In: Alcohol and Alcoholism, Bd. 48, S. 46.
39. Gual, A./He, Y./Torup, L./van den Brink, W./Mann, K. (2013a): A randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence. In: Eur.Neuropsychopharmacol., Bd. 23, H. 11, S. 1432-1442.
40. Heinälä, P./Alho, H./Kiiänmaa, K./Lonnqvist, J./Kuoppasalmi, K./Sinclair, J. D. (2001): Targeted use of naltrexone without prior detoxification in the treatment of alcohol dependence: a factorial double-blind, placebo-controlled trial. In: J Clin.Psychopharmacol., Bd. 21, H. 3, S. 287-292.

41. Higgins, J. P./Thompson, S. G./Deeks, J. J./Altman, D. G. (2003): Measuring inconsistency in meta-analyses. In: British Medical Journal, Bd. 327, H. 7414, S. 557-560.
42. Higgins, P. T./Green, S. (2008): Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chichester: Wiley-Blackwell.
43. Hillemacher (2014): Delphi-Panel: Relevanz von Endpunkten in der Behandlung alkoholabhängiger Patienten. Repräsentativ angelegte Erhebung eines Meinungsspiegels unter niedergelassenen Ärzten, zur Behandlung alkoholabhängiger Patienten. Data on File. Hamburg.
44. ICH (International Conference On Harmonisation) (1995): E3 - Structure and Content of Clinical Study Reports. Online im Internet unter http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf (17.6.2014).
45. ICH (International Conference On Harmonisation) (1996): E6 - Guideline for Good Clinical Practice. Online im Internet unter http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6_R1/Step4/E6_R1__Guideline.pdf (17.6.2014).
46. ICH (International Conference On Harmonisation) (1998): E9 - Statistical Principles For Clinical Trials. Online im Internet unter http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9_Guideline.pdf (17.6.2014).
47. Johnson, B. A. (2008): Update on neuropharmacological treatments for alcoholism: scientific basis and clinical findings. In: Biochem.Pharmacol., Bd. 75, H. 1, S. 34-56.
48. Karhuvaara, S./Simojoki, K./Virta, A./Rosberg, M./Loyttyniemi, E./Nurminen, T./Kallio, A./Makela, R. (2007): Targeted nalmefene with simple medical management in the treatment of heavy drinkers: a randomized double-blind placebo-controlled multicenter study. In: Alcohol Clin.Exp.Res, Bd. 31, H. 7, S. 1179-1187.
49. Koch, H./Meerkerk, G. J./Zaat, J. O./Ham, M. F./Scholten, R. J./Assendelft, W. J. (2004): Accuracy of carbohydrate-deficient transferrin in the detection of excessive alcohol consumption: a systematic review. In: Alcohol Alcohol, Bd. 39, H. 2, S. 75-85.
50. Levine, J./Schooler, N. R. (1986): SAFTEE: a technique for the systematic assessment of side effects in clinical trials. In: Psychopharmacol.Bull., Bd. 22, H. 2, S. 343-381.
51. London, J. W./Smalley, K. J./Conner, K./Smith, J. B. (2009): The automation of clinical trial serious adverse event reporting workflow. In: Clin.Trials, Bd. 6, H. 5, S. 446-454.
52. Lundbeck/Selincro (2013): Lundbeck GmbH, Fachinformation Selincro Stand Dezember 2013.

53. Lundbeck (Lundbeck A/S) (2011a): Integrated Clinical Study Report 12014A - Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallelgroup, efficacy study of 20mg nalmefene, as-needed use, in patients with Alcohol Dependence - Nalmefene . Data on File. Kopenhagen.
54. Lundbeck (Lundbeck A/S) (2011b): Integrated Clinical Study Report 12023A - Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallelgroup, efficacy study of 20mg nalmefene, as-needed use, in patients with Alcohol Dependence - Nalmefene . Data on File. Kopenhagen.
55. Lundbeck (Lundbeck A/S) (2011c): Integrated Clinical Study Report 12013A - A 52-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, safety, tolerability, and efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with Alcohol Dependence - Nalmefene . Data on File. Kopenhagen.
56. Lundbeck (Lundbeck A/S) (2012): Selincro Module 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy – Stand: Version 3 - 10.07.2012. Data on File. Kopenhagen.
57. Lundbeck (Lundbeck A/S) (2013): Clinical Study Report - Addendum 1: Targeted CPH-101 in the treatment of heavy alcohol drinkers with impaired control. A randomized, doubleblind, placebo-controlled study with randomized withdrawal. 0-28 and 28-52 week evaluation. Nalmefene. Data on File. Kopenhagen.
58. Lundbeck (Lundbeck A/S) (2014a): GGT, ALT and CDT. Patients with a High or Very High DRL at Baseline and Randomisation - Studies 12013A, 12014A and 12023A. Nalmefene. Data on File. Kopenhagen.
59. Lundbeck (Lundbeck GmbH) (2014b): Berechnungen zu Abschnitt 3.2.3 bis 3.2.5 Prävalenz, Zielpopulation und Patientengruppen mit the. Zusatznutzen. Data on File. Hamburg.
60. Lundbeck (Lundbeck A/S) (2014c): Statistical Output: Results of Subgroup Analyses - Patients with High or Very High DRL at Baseline and Randomisation - Studies 12013A, 12014A, 12023A and CHP 101-0801 - Nalmefene. Data on File. Kopenhagen.
61. Lundbeck (Lundbeck A/S) (2014d): Statistical Report: Analyses to evaluate the association of the treatment effect across different clinical endpoints - Nalmefene. Data on File. Kopenhagen.
62. Lundbeck (Lundbeck A/S) (2014e): Statistical Output: Additional Supportive Information - Patients with High or Very High DRL at Baseline and Randomisation - Studies 12013A, 12014A, 12023A and CHP 101-0801 - Nalmefene. Data on File. Kopenhagen.
63. Maisel, N. C./Blodgett, J. C./Wilbourne, P. L./Humphreys, K./Finney, J. W. (2013): Meta-analysis of naltrexone and acamprosate for treating alcohol use disorders: when are these medications most helpful? In: Addiction, Bd. 108, H. 2, S. 275-293.

64. Mann, K. (2004): Pharmacotherapy of alcohol dependence: a review of the clinical data. In: CNS Drugs, Bd. 18, H. 8, S. 485-504.
65. Mann, K. (2012): A placebo controlled RCT of nalmefene to nullreduce consumptionnull in alcoholism, a paradigm shift? In: Alcoholism: Clinical and Experimental Research, Bd. 36, S. 358.
66. Mann, K. (2012): Nalmefene reduces alcohol consumption in alcohol dependent patients, results of randomized controlled trials in Europe. In: Alcoholism: Clinical and Experimental Research, Bd. 36.
67. Mann, K. (2012): Results of three randomised, placebo-controlled RCTs using targeted nalmefene in alcoholism. In: Sucht, Bd. 58, S. 86.
68. Mann, K./Bladstrom, A./Torup, L./Gual, A./van den Brink, W. (2012): P-59 - Shifting the paradigm: Reduction of alcohol consumption in alcohol dependent patients - A randomised, double-blind, placebo-controlled study of nalmefene, as-needed us. In: European Psychiatry, Bd. 27.
69. Mann, K./Bladstrom, A./Torup, L./Gual, A./Vann, B. (2012): A new treatment paradigm: Nalmefene reduces alcohol consumption in patients with alcohol dependence. In: Alcoholism: Clinical and Experimental Research, Bd. 36, S. 138.
70. Mann, K./Bladstrom, A./Torup, L./Gual, A./van den Brink, W. (2012): Shifting the paradigm: Esense 1 - A randomised, double-blind, placebocontrolled study of nalmefene, as-needed use in alcohol dependent patients. In: Alcoholism: Clinical and Experimental Research, Bd. 36, S. 246.
71. Mann, K. (2013): An extension of the current treatment paradigm for alcohol dependence: Results from nalmefene phase III trials. In: Alcohol and Alcoholism, Bd. 48, S. 33.
72. Mann, K. (2013): Trinkmengenreduktion bei Alkoholabhängigen? Ergebnisse neuer phase-III-studien mit dem opioidrezeptor-modulator nalmefen Reduction of alcohol consumption in chronic alcoholism? Results of new phase III studies with the opioid modulator nalmefene. In: Psychopharmakotherapie, Bd. 20, S. 220-224.
73. Mann, K./Sørensen, P./Torup, A./van den Brink, W./Gual, A. (2013): Long-term efficacy of nalmefene as-needed in alcohol dependent patients with high drinking risk level: Results of a subgroup analysis. In: Alcoholism: Clinical and Experimental Research, Bd. 37, S. 19.
74. Mann, K./Sørensen, P./Torup, L./van den Brink, W./Gual, A. (2013): Long-term efficacy of nalmefene as-needed in alcohol dependent patients with high drinking risk level: Results of a subgroup analysis. In: Eur.Neuropsychopharmacol., Bd. 23, S. 560.
75. Mann, K./Sørensen P./Torup L./Brink W.v.d./Gual A. (2013): Long-Term Efficacy Of Nalmefene As-Needed In Alcohol Dependent Patients With High Drinking Risk Level: Results Of A Subgroup Analysis. Poster. 26. ECNP Kongress. Barcelona, 20103.

76. Mann, K./Bladstrom, A./Torup, L./Gual, A./van den Brink, W. (2013a): Extending the treatment options in alcohol dependence: a randomized controlled study of as-needed nalmefene. In: *Biol.Psychiatry*, Bd. 73, H. 8, S. 706-713.
77. Mann, K./Aubin, H. J./Bladström, A./Torup, L./Gual, A./Brink, W. v. d./Gual, A. (2013b): ESENSE 1 - Eine randomisierte, kontrollierte Studie über 6 Monate mit Nalmefen als „nach-Bedarf“-Anwendung: Analyse der Gruppe alkoholabhängiger Patienten mit Alkoholkonsum auf hohem Risikoniveau. Poster. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde. Berlin, 27.11.2013.
78. Maremmani, I./Presta, S./Petracca, A./Di Nicola, M./Maremmani, A. G. I./Ruggeri, F./Janiri, L. (2014): Nalmefene: Clinical and real world evidence in the treatment of alcohol dependence. [Italian]Nalmefene: Profilo clinico e real world evidence nel trattamento della dipendenza da alcol. In: *Journal of Psychopathology*, Bd. 20, S. 80-91.
79. Mattson, M./Marshall, L. (1996): Form 90. A Structured Assessment Interview for Drinking and Related Behaviors (= NIAAA Project MATCH Monograph Series, 5).
80. Miller, W. R./Manuel, J. K. (2008): How large must a treatment effect be before it matters to practitioners? An estimation method and demonstration. In: *Drug Alcohol Rev.*, Bd. 27, H. 5, S. 524-528.
81. Miller, W. R./Longabaugh, R./Tonigan, J. S./National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism ((1995): *The Drinker Inventory of Consequences (DrInC): an instrument for assessing adverse consequences of alcohol abuse: test manual*. Rockville, Md. (6000 Executive Blvd., Rockville 20892-7003): U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism.
82. Molenberghs, G./Burzykowski, T./Alonso, A./Assam, P./Tilahun, A./Buyse, M. (2010): A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. In: *Stat.Methods Med Res*, Bd. 19, H. 3, S. 205-236.
83. Morris, P. L./Hopwood, M./Whelan, G./Gardiner, J./Drummond, E. (2001): Naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial. In: *Addiction*, Bd. 96, H. 11, S. 1565-1573.
84. 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).
85. Niemela, O. (2007): Biomarkers in alcoholism. In: *Clin.Chim.Acta*, Bd. 377, H. 1-2, S. 39-49.
86. Nutt, D./Sorensen, P./Torup, P./Francois, C./Aubin, H. (2013): Clinical relevance of nalmefene in the treatment of alcohol dependence: Subgroup analysis of patients with high drinking risk level. In: *European Neuropsychopharmacology*, Bd. 23, S. 561-562.

87. O'Malley, S. S./Rounsaville, B. J./Farren, C./Namkoong, K./Wu, R./Robinson, J./O'Connor, P. G. (2003): Initial and maintenance naltrexone treatment for alcohol dependence using primary care vs specialty care: a nested sequence of 3 randomized trials. In: Archives of Internal Medicine, Bd. 163, H. 14, S. 1695-1704.
88. O'Malley, S. S./Robin, R. W./Levenson, A. L./GreyWolf, I./Chance, L. E./Hodgkinson, C. A./Romano, D./Robinson, J./Meandzija, B./Stillner, V./Wu, R./Goldman, D. (2008): Naltrexone alone and with sertraline for the treatment of alcohol dependence in Alaska natives and non-natives residing in rural settings: a randomized controlled trial. In: Alcohol Clin.Exp.Res, Bd. 32, H. 7, S. 1271-1283.
89. Rehm, J./Zatonksi, W./Taylor, B./Anderson, P. (2011): Epidemiology and alcohol policy in Europe. In: Addiction, Bd. 106 Suppl 1, S. 11-19.
90. Rehm, J./Roerecke, M. (2013): Reduction of drinking in problem drinkers and all-cause mortality. In: Alcohol Alcohol, Bd. 48, H. 4, S. 509-513.
91. RKI (Robert Koch-Institut) (2008): Alkoholkonsum und alkoholbezogene Störungen (= Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 40).
92. Roesner, 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, S. 1-220.
93. Schnitker, J./Schnitker, J./Schöneberg, G. (2014): Meta-analysis of the efficacy and safety of Nalmefene 20 mg as needed in the treatment of alcohol dependence. Statistical Analysis Plan Meta-Analysis Nalmefene. Data on File. Hamburg.
94. Schnitker, J./Schnitker, J. (2014a): Meta-analysis of the efficacy and safety of Nalmefene 20 mg as needed in the treatment of alcohol dependence. Part 1: Meta-Analysis Of Nalmefene In Patients With High Or Very High Who Drinking Risk Level Of Alcohol Dependence. Data on File. Hamburg.
95. Schnitker, J./Schnitker, J. (2014b): Meta-analysis of the efficacy and safety of Nalmefene 20 mg as needed in the treatment of alcohol dependence. Part 2: Meta-Analysis Of Naltrexone In The Treatment Of Alcohol Dependence. Data on File. Hamburg.
96. Schnitker, J./Schnitker, J. (2014c): Meta-analysis of the efficacy and safety of Nalmefene 20 mg as needed in the treatment of alcohol dependence. Part 3: Indirect Meta-Analysis Of Nalmefene Versus Naltrexone In The Treatment Of Alcohol Dependence. Data on File. Hamburg.
97. Schnitker, J./Schnitker, J. (2014d): Programmcode (ASCII) indirekter Vergleich Hedges' g. Data on File. Hamburg.
98. Schnitker, J./Schnitker, J. (2014e): Programmcode (ASCII) indirekter Vergleich OR. Data on File. Hamburg.

99. Sinclair, J./Batel, P./Kiefer, F./Chick, J./Sörensen, P./Gual, A. (2013): As-needed use of nalmefene in the treatment of alcohol dependence. In: *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, Bd. 37, S. 19.
100. Sinclair, J./Batel, P./Kiefer, F./Chick, J./Sörensen, P./Gual, A. (2013): As-needed use of nalmefene in the treatment of alcohol dependence. In: *European Psychiatry*, Bd. 28.
101. Sinclair, J./Chick, J. (2013): Feasibility of as-needed use of nalmefene in the treatment of alcohol dependence. In: *Alcohol and Alcoholism*, Bd. 48, S. 48.
102. Sinclair, J./Chick, J./Sörensen, P./Kiefer, F./Batel, F./Gual, A. (2014): Can Alcohol Dependent Patients Adhere to an 'As-Needed' Medication Regimen? In: *European addiction research*, Bd. 20, S. 209-217.
103. Sinclair, J./Chick, J./Sörensen, P./Gual, A./Sörensen, P. (2013): As-needed use of nalmefene in the treatment of alcohol dependence: Subgroup analysis of patients with high drinking risk level. In: *European Neuropsychopharmacology*, Bd. 23, S. 558.
104. Skinner, H./Horn, J. (1984): *Alcohol Dependence Scale (ADS)*. Toronto: Centre for Addiction and Mental Health.
105. Sobell, L. C./Sobell, M. B./Leo, G. I./Cancilla, A. (1988): Reliability of a timeline method: assessing normal drinkers' reports of recent drinking and a comparative evaluation across several populations. In: *Br.J.Addict.*, Bd. 83, H. 4, S. 393-402.
106. Sobell, L./Sobell, M. (1992): Timeline Follow-back: a technique for assessing self-reported ethanol consumption. In: Litten R.Z./Allen J.P. (Hg.): *Measuring alcohol consumption: psychosocial and biological methods*. Totowa NJ: Humana Press, S. 41-72.
107. 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.
108. Tibaldi, F./Cortinas, A./Molenberghs, G. (2003): Simplified hierarchical linear models for the valuation of surrogate endpoints. In: *Journal of Statistical Computation and Simulation*, Bd. 73, H. 9, S. 643-658.
109. Tilahun, A./Pryseley, A./Alonso, A./Molenberghs, G. (2007): Flexible surrogate marker evaluation from several randomized clinical trials with continuous endpoints, using R and SAS. In: *Computational Statistics & Data Analysis*, Bd. 51, S. 4152-4163.
110. van den Brink, W./Sorensen, P./Torup, L./Mann, K./Gual, A. (2012): Long-term efficacy, tolerability, and safety of nalmefene as-needed in alcohol-dependence: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. In: *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, Bd. 36, S. 247.
111. van den Brink, W./Sörensen, P./Torup, L./Mann, K./Gual, A. (2012): Long-term efficacy, tolerability, and safety of nalmefene in patients with alcohol dependence. In: *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, Bd. 36, S. 138.

112. van den Brink, W./Aubin, H./Bladstrom, A./Torup, L./Gual, A./Mann, K. (2013): Efficacy of nalmefene as-needed in alcohol dependent patients with high drinking risk level: Subgroup analysis of two randomised controlled studies. In: *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, Bd. 37, S. 20.
113. van den Brink, W./Aubin, H./Bladstrom, A./Torup, L./Mann, K./Gual, A. (2013): Esense 1-randomised controlled 6-month study of as-needed nalmefene: Subgroup analysis of alcohol dependent patients with high drinking risk level. In: *European Psychiatry*, Bd. 28.
114. van den Brink, W./Aubin, H./Sorensen, P./Torup, L./Mann, K./Gual, A. (2013): Esense 2-randomised controlled 6-month study of as-needed nalmefene: Subgroup analysis of alcohol dependent patients with high drinking risk level. In: *European Psychiatry*, Bd. 28.
115. van den Brink, W./Sorensen, P./Torup, L./Mann, K./Gual, A. (2013): Long-term efficacy of nalmefene as-needed in alcohol dependent patients with high drinking risk levels: Results of a subgroup analysis. In: *European Psychiatry*, Bd. 28.
116. van den Brink, W./Aubin, H./Bladstrom, A./Torup, L./Gual, A./Mann, K. (2013): Efficacy of as-needed nalmefene in alcohol-dependent patients with at least a high drinking risk level: Results from a subgroup analysis of two randomized controlled 6-month studies. In: *Alcohol and Alcoholism*, Bd. 48, S. 746.
117. van den Brink, W./Aubin, H./Bladstrom, A./Torup, L./Gual, A./Mann, K. (2013): Efficacy of nalmefene as-needed in alcohol dependent patients with high drinking risk level: Subgroup analysis of two studies. In: *European Neuropsychopharmacology*, Bd. 23, S. 559-560.
118. van den Brink, W./Aubin, H. J./Bladstrom, A./Torup, L./Gual, A./Mann, K. (2013): Efficacy of as-needed nalmefene in alcohol-dependent patients with at least a high drinking risk level: results from a subgroup analysis of two randomized controlled 6-month studies. In: *Alcohol and Alcoholism*, Bd. 48, H. 5, S. 570-578.
119. van den Brink, W./Sorensen, P./Torup, L./Mann, K./Gual, A. (2014): SENSE Study Group (2014): Long-term efficacy, tolerability and safety of nalmefene as-needed in patients with alcohol dependence: A 1-year, randomised controlled study. In: *Journal of psychopharmacology*.
120. Volpicelli, J. R./Rhines, K. C./Rhines, J. S./Volpicelli, L. A./Alterman, A. I./O'Brien, C. P. (1997): Naltrexone and alcohol dependence. Role of subject compliance. In: *Archives of General Psychiatry*, Bd. 54, H. 8, S. 737-742.
121. Volpicelli, J. R./Pettinati, H. M./McLellan, A. T./O'Brien, C. P. (2001): *Combining Medication and Psychosocial Treatments for Addictions. The BRENDA Approach*. New York: The Guilford Press.

122. 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).
123. WHO (World Health Organization) (2004): Global Status Report on Alcohol 2004. Online im Internet unter http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_status_report_2004_overview.pdf (17.6.2014).
124. WMA (World Medical Association) (2013): WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Online im Internet unter <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/> (17.6.2014).
125. Xin, X./He, J./Frontini, M. G./Ogden, L. G./Motsamai, O. I./Whelton, P. K. (2001): Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. In: Hypertension, Bd. 38, H. 5, S. 1112-1117.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	Placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname: NHS Economic Evaluation Database (NHSEED)
Suchoberfläche: DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus)
Datum der Suche: 06.02.2012
Zeitsegment: keine zeitliche Einschränkung
Filter: keiner

#	Suchbegriffe	Ergebnis
---	--------------	----------

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

1	NHSEED	11720
2	CT D ALCOHOLISM	33
3	CT D ALCOHOL DRINKING	19
4	CT D ALCOHOL RELATED DISORDERS	44
5	CT D ALCOHOL DETERRENTS	6
6	ALCOHOL?	217
7	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6	225
8	NALMEFEN? OR NALMETREN? OR ORF 11676 OR ORF11676	0
9	CT=NALMEFEN?	0
10	8 OR 9	0
11	7 AND 10	0

Datenbankname: Health Technology Assessment Database (INAHTA)
Suchoberfläche: DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus)
Datum der Suche: 06.02.2012
Zeitsegment: keine zeitliche Einschränkung
Filter: keiner

#	Suchbegriffe	Ergebnis
12	INAHTA	10997
13	CT D ALCOHOLISM	28
14	CT D ALCOHOL DRINKING	16
15	CT D ALCOHOL RELATED DISORDERS	42
16	CT D ALCOHOL DETERRENTS	5
17	ALCOHOL?	91
18	13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17	91
19	NALMEFEN? OR NALMETREN? OR ORF 11676 OR ORF11676	1
20	CT=NALMEFEN?	0
21	19 OR 20	1
22	18 AND 21	1

Datenbankname: Database of Abstracts of Reviews of Effects (CDAR94)
Suchoberfläche: DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus)
Datum der Suche: 06.02.2012
Zeitsegment: keine zeitliche Einschränkung
Filter: keiner

#	Suchbegriffe	Ergebnis
23	CDAR94	16773
24	CT D ALCOHOLISM	74

25	CT D ALCOHOL DRINKING	57
26	CT D ALCOHOL RELATED DISORDERS	99
27	CT D ALCOHOL DETERRENTS	7
28	ALCOHOL?	384
29	24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28	385
30	NALMEFEN? OR NALMETREN? OR ORF 11676 OR ORF11676	5
31	CT=NALMEFEN?	0
32	30 OR 31	5
33	29 AND 32	2

Datenbankname: Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR93)
Suchoberfläche: DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus)
Datum der Suche: 06.02.2012
Zeitsegment: keine zeitliche Einschränkung
Filter: keiner

#	Suchbegriffe	Ergebnis
34	CDSR93	7066
35	CT D ALCOHOLISM	9
36	CT D ALCOHOL DRINKING	15
37	CT D ALCOHOL RELATED DISORDERS	28
38	CT D ALCOHOL DETERRENTS	2
39	ALCOHOL?	139
40	35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39	139
41	NALMEFEN? OR NALMETREN? OR ORF 11676 OR ORF11676	1
42	CT=NALMEFEN?	0
43	41 OR 42	1
44	40 AND 43	1

Datenbankname: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR93)
Suchoberfläche: DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus)
Datum der Suche: 06.02.2012
Zeitsegment: keine zeitliche Einschränkung
Filter: keiner

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CCTR93	661393
2	CT D ALCOHOLISM	2247

3	CT D ALCOHOL DRINKING	1909
4	CT D ALCOHOL RELATED DISORDERS	3154
5	CT D ALCOHOL DETERRENTS	219
6	ALCOHOL?	10316
7	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6	10350
8	NALMEFEN? OR NALMETREN? OR ORF 11676 OR ORF11676	64
9	CT=NALMEFEN?	7
10	8 OR 9	64
11	7 AND 10	17
12	check duplicates: unique in s=11	17

Datenbankname: MEDLINE (ME60)
Suchoberfläche: DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus)
Datum der Suche: 06.02.2012
Zeitsegment: ME60 (Datenbestand von 1950 bis heute)
Filter: **Filter für RCT:** Lefebvre, C./ Manheimer, E./ Glanville, J. (2011): Cochrane Highly sensitive search strategy for identifying randomized controlled trials in Medline: Sensitivity-maximizing version (2008 version). In: Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011], Chapter 6: Searching for studies. Box 6.4.c. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
 Angepasst an die Kommandosprache von DIMDI.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
13	ME60	21527028
14	CT D ALCOHOLISM	62665
15	CT D ALCOHOL DRINKING	44263
16	CT D ALCOHOLIC INTOXICATION	10167
17	CT D DRINKING BEHAVIOR	49408
18	CT D ALCOHOL RELATED DISORDERS	89440
19	CT D ALCOHOL DETERRENTS	3619
20	ALCOHOL?	273835
21	14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20	280923
22	NALMEFEN? OR NALMETREN? OR ORF 11676 OR ORF11676	241
23	CT=NALMEFEN?	0
24	22 OR 23	241
25	DT=CLINICAL TRIAL	659479
26	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	317972
27	DT=CONTROLLED CLINICAL TRIAL	83306
28	RANDOMIZED/TI OR RANDOMISED/TI OR RANDOMLY/TI	80339
29	RANDOMIZED/AB OR RANDOMISED/AB OR RANDOMLY/AB	438820
30	PLACEBO/TI OR PLACEBO/AB	134230
31	TRIAL/TI	102553
32	TRIAL/AB	246971
33	GROUP#/AB OR GROUP#/TI	2111192
34	CT D CLINICAL TRIALS AS TOPIC	248008
35	QF=DRUG THERAPY	1493845
36	25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35	3861186
37	CT D ANIMALS NOT CT D HUMANS	3638866
38	36 NOT 37	3313149
39	21 AND 24 AND 38	43
40	check duplicates: unique in s=39;state=update	31

Datenbankname: PsycInfo (PI67)
Suchoberfläche: DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus)
Datum der Suche: 06.02.2012
Zeitsegment: PI67 (Datenbestand von 1966 bis heute)
Filter: Filter für RCT: Eady, A.M./ Wilczynski, N.L./ Haynes, R.B. (2008): PsycINFO search strategies identified methodologically sound therapy studies and review articles for use by clinicians and researchers. In: Journal of Clinical Epidemiology, 61. Jg., H. 1, S. 34-40. Table 3: "Small drop in sensitivity with a substantive gain in specificity".
 Angepasst an die Kommandosprache von DIMDI.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
41	PI67	3226065
42	CT D ALCOHOLISM	23715
43	CT D ALCOHOL ABSTINENCE	1152
44	CT D ALCOHOL ABUSE	35293
45	CT D ALCOHOL DRINKING ATTITUDES	2151
46	CT D ALCOHOL DRINKING PATTERNS	48024
47	CT D ALCOHOL REHABILITATION	8865
48	CT D ALCOHOL EDUCATION	1878
49	CT D ALCOHOL WITHDRAWAL	907
50	CT D ALCOHOLIC BEVERAGES	1800
51	ALCOHOL?	108490
52	42 OR 43 OR 44 OR 45 OR 46 OR 47 OR 48 OR 49 OR 50 OR 51	111553
53	NALMEFEN? OR NALMETREN? OR ORF 11676 OR ORF11676	67
54	CT=NALMEFEN?	0
55	53 OR 54	67
56	PLACEBO?/TI OR PLACEBO?/AB	26868
57	RANDOM?/TI OR RANDOM?/AB	105853
58	CT D TREATMENT	509511
59	DT="TREATMENT OUTCOME/CLINICAL TRIAL"	21010
60	56 OR 57 OR 58 OR 59	594498
61	52 AND 55 AND 60	28
62	check duplicates: unique in s=61;state=update	10

Datenbankname: EMBASE (EM74)
Suchoberfläche: DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus)
Datum der Suche: 06.02.2012
Zeitsegment: EM74 (Datenbestand von 1974 bis heute)
Filter: Filter für RCT: Wong, S.S./ Wilczynski, N.L./ Haynes, R.B. (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. In: Journal of the Medical Library Association, 94. Jg., H. 4, S. 451-455. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von DIMDI.

	Suchbegriffe	Ergebnis
63	EM74	20625869
64	CT D ALCOHOLISM	72277
65	CT D ALCOHOL ABUSE	16428
66	CT D ALCOHOL CONSUMPTION	51522
67	CT D ALCOHOL	137903
68	CT D ALCOHOL ABSTINENCE	3171
69	CT D DRINKING BEHAVIOR	26075
70	ALCOHOL?	444697
71	64 OR 65 OR 66 OR 67 OR 68 OR 69 OR 70	450811
72	NALMEFEN? OR NALMETREN? OR ORF 11676 OR ORF11676	792
73	CT=NALMEFEN?	782
74	72 OR 73	792
75	RANDOM?/TI OR RANDOM?/AB	627407
76	PLACEBO?	256940
77	DOUBLE-BLIND?/TI OR DOUBLE-BLIND?/AB	116063
78	75 OR 76 OR 77	803085
79	71 AND 74 AND 78	72
80	check duplicates: unique in s=79;state=update	46

Aktualisierung am 15.06.2014

Datenbankname: NHS Economic Evaluation Database (NHSEED)
Suchoberfläche: DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus)
Datum der Suche: 15.06.2014
Zeitsegment: keine zeitliche Einschränkung
Filter: keiner

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	NHSEED	16067
2	CT D ALCOHOLISM	43
3	CT D ALCOHOL DRINKING	29
4	CT D ALCOHOL RELATED DISORDERS	65
5	CT D ALCOHOL DETERRENTS	6
6	ALCOHOL?	245
7	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6	262
8	NALMEFEN? OR NALMETREN? OR ORF 11676 OR ORF11676	0
9	CT=NALMEFEN?	0
10	8 OR 9	0
11	7 AND 10	0

Datenbankname: Health Technology Assessment Database (INAHTA)
Suchoberfläche: DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus)
Datum der Suche: 15.06.2014
Zeitsegment: keine zeitliche Einschränkung
Filter: keiner

#	Suchbegriffe	Ergebnis
12	INAHTA	13616
13	CT D ALCOHOLISM	31
14	CT D ALCOHOL DRINKING	21
15	CT D ALCOHOL RELATED DISORDERS	42
16	CT D ALCOHOL DETERRENTS	5
17	ALCOHOL?	95
18	13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17	95
19	NALMEFEN? OR NALMETREN? OR ORF 11676 OR ORF11676	2
20	CT=NALMEFEN?	0
21	19 OR 20	2
22	18 AND 21	2
	Anzahl neue Zitate seit 06.02.2012	1

Datenbankname: Database of Abstracts of Reviews of Effects (CDAR94)
Suchoberfläche: DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus)
Datum der Suche: 15.06.2014
Zeitsegment: keine zeitliche Einschränkung
Filter: keiner

#	Suchbegriffe	Ergebnis
23	CDAR94	30175
24	CT D ALCOHOLISM	94
25	CT D ALCOHOL DRINKING	78
26	CT D ALCOHOL RELATED DISORDERS	134
27	CT D ALCOHOL DETERRENTS	13
28	ALCOHOL?	499
29	24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28	501
30	NALMEFEN? OR NALMETREN? OR ORF 11676 OR ORF11676	5
31	CT=NALMEFEN?	0
32	30 OR 31	5
33	29 AND 32	2
	<i>Anzahl neue Zitate seit 06.02.2012</i>	0

Datenbankname: Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR93)
Suchoberfläche: DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus)
Datum der Suche: 15.06.2014
Zeitsegment: keine zeitliche Einschränkung
Filter: keiner

#	Suchbegriffe	Ergebnis
34	CDSR93	8373
35	CT D ALCOHOLISM	10
36	CT D ALCOHOL DRINKING	20
37	CT D ALCOHOL RELATED DISORDERS	30
38	CT D ALCOHOL DETERRENTS	2
39	ALCOHOL?	207
40	35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39	207
41	NALMEFEN? OR NALMETREN? OR ORF 11676 OR ORF11676	1
42	CT=NALMEFEN?	0
43	41 OR 42	1
44	40 AND 43	1
	<i>Anzahl neue Zitate seit 06.02.2012</i>	0

Datenbankname: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CTR93)
Suchoberfläche: DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus)
Datum der Suche: 15.06.2014
Zeitsegment: keine zeitliche Einschränkung
Filter: keiner

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CTR93	780967
2	CT D ALCOHOLISM	2490
3	CT D ALCOHOL DRINKING	2289
4	CT D ALCOHOLIC INTOXICATION	487
5	CT D DRINKING BEHAVIOR	2519
6	CT D ALCOHOL RELATED DISORDERS	3521
7	CT D ALCOHOL DETERRENTS	247
8	ALCOHOL?	12099
9	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8	12229
10	NALMEFEN? OR NALMETREN? OR ORF 11676 OR ORF11676	81
11	CT=NALMEFEN?	7
12	10 OR 11	81
13	9 AND 12	32
14	check duplicates: unique in s=13	32
	<i>Anzahl neue Zitate seit 06.02.2012</i>	15

Datenbankname: MEDLINE (ME60)**Suchoberfläche:** DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus)**Datum der Suche:** 15.06.2014**Zeitsegment:** ME60 (Datenbestand von 1950 bis heute)**Release date** 06.02.2012 – 15.06.2014

Filter: **Filter für RCT:** Lefebvre, C./ Manheimer, E./ Glanville, J. (2011): Cochrane Highly sensitive search strategy for identifying randomized controlled trials in Medline: Sensitivity-maximizing version (2008 version). In: Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011], Chapter 6: Searching for studies. Box 6.4.c. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
Angepasst an die Kommandosprache von DIMDI.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
15	ME60	23837158
16	CT D ALCOHOLISM	65724
17	CT D ALCOHOL DRINKING	50016
18	CT D ALCOHOLIC INTOXICATION	10824
19	CT D DRINKING BEHAVIOR	55387
20	CT D ALCOHOL RELATED DISORDERS	95178
21	CT D ALCOHOL DETERRENTS	3805
22	ALCOHOL?	308818
23	16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22	316309
24	NALMEFEN? OR NALMETREN? OR ORF 11676 OR ORF11676	268
25	CT=NALMEFEN?	0
26	24 OR 25	268
27	DT=CLINICAL TRIAL	750530
28	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	366004
29	DT=CONTROLLED CLINICAL TRIAL	87376
30	RANDOMIZED/TI OR RANDOMISED/TI OR RANDOMLY/TI	104743
31	RANDOMIZED/AB OR RANDOMISED/AB OR RANDOMLY/AB	536954
32	PLACEBO/TI OR PLACEBO/AB	157500
33	TRIAL/TI OR TRIAL/AB	360925
34	GROUP#/AB OR GROUP#/TI	2472122
35	CT D CLINICAL TRIALS AS TOPIC	274416
36	QF=DRUG THERAPY	1671171
37	27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 36	4451473
38	CT D ANIMALS NOT CT D HUMANS	3889436
39	37 NOT 38	3839057
40	23 AND 26 AND 39	58
41	40 AND RD=06.02.2012 TO 15.06.2014	15
42	check duplicates: unique in s=41; state=update	13

Datenbankname: PsycInfo (PI67)**Suchoberfläche:** DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus)**Datum der Suche:** 15.06.2014**Zeitsegment:** PI67 (Datenbestand von 1966 bis heute)**Release date 06.02.2012 – 15.06.2014**

Filter: **Filter für RCT:** Eady, A.M./ Wilczynski, N.L./ Haynes, R.B. (2008): PsycINFO search strategies identified methodologically sound therapy studies and review articles for use by clinicians and researchers. In: Journal of Clinical Epidemiology, 61. Jg., H. 1, S. 34-40. Table 3: "Small drop in sensitivity with a substantive gain in specificity".
Angepasst an die Kommandosprache von DIMDI.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
43	PI67	3714870
44	CT D ALCOHOLISM	25967
45	CT D ALCOHOL ABSTINENCE	1323
46	CT D ALCOHOL ABUSE	39584
47	CT D ALCOHOL DRINKING ATTITUDES	2505
48	CT D ALCOHOL DRINKING PATTERNS	54085
49	CT D ALCOHOL REHABILITATION	9527
50	CT D ALCOHOL EDUCATION	1927
51	CT D ALCOHOL WITHDRAWAL	1044
52	CT D ALCOHOLIC BEVERAGES	2156
53	ALCOHOL?	125359
54	44 OR 45 OR 46 OR 47 OR 48 OR 49 OR 50 OR 51 OR 52 OR 53	128857
55	NALMEFEN? OR NALMETREN? OR ORF 11676 OR ORF11676	81
56	CT=NALMEFEN?	0
57	55 OR 56	81
58	PLACEBO?/TI OR PLACEBO?/AB	31208
59	RANDOM?/TI OR RANDOM?/AB	132504
60	CT D TREATMENT	592218
61	DT="TREATMENT OUTCOME/CLINICAL TRIAL"	27630
62	58 OR 59 OR 60 OR 61	696709
63	54 AND 57 AND 62	41
64	63 AND RD=06.02.2012 TO 15.06.2014	19
65	check duplicates: unique in s=64; state=update	8

Datenbankname: EMBASE/Embase Alert (EM74/EA08)
Suchoberfläche: DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus)
Datum der Suche: 15.06.2014
Zeitsegment: EM74 (Datenbestand von 1974 bis heute)
Release date 06.02.2012 – 15.06.2014

Filter: **Filter für RCT:** Wong, S.S./ Wilczynski, N.L./ Haynes, R.B. (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. In: Journal of the Medical Library Association, 94. Jg., H. 4, S. 451-455. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von DIMDI.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
66	EM74; EA08	24788306
67	CT D ALCOHOLISM	91418
68	CT D ALCOHOL ABUSE	23523
69	CT D ALCOHOL CONSUMPTION	74380
70	CT D ALCOHOL	179353
71	CT D ALCOHOL ABSTINENCE	4167
72	CT D DRINKING BEHAVIOR	33630
73	ALCOHOL?	546440
74	67 OR 68 OR 69 OR 70 OR 71 OR 72 OR 73	553889
75	NALMEFEN? OR NALMETREN? OR ORF 11676 OR ORF11676	941
76	CT=NALMEFEN?	922
77	75 OR 76	941
78	RANDOM?/TI OR RANDOM?/AB	902747
79	PLACEBO?	330004
80	DOUBLE-BLIND?/TI OR DOUBLE-BLIND?/AB	149206
81	78 OR 79 OR 80	1111855
82	74 AND 77 AND 81	137
83	82 AND RD=06.02.2012 TO 15.06.2014	58
84	check duplicates: unique in s=83; state=update	41

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Datenbankname: NHS Economic Evaluation Database (NHSEED)
Suchoberfläche: DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus)
Datum der Suche: 06.02.2012
Zeitsegment: keine zeitliche Einschränkung
Filter: keiner

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	NHSEED	11720
2	CT D ALCOHOLISM	33
3	CT D ALCOHOL DRINKING	19
4	CT D ALCOHOL RELATED DISORDERS	44
5	CT D ALCOHOL DETERRENTS	6
6	ALCOHOL?	217
7	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6	225
8	NALTREXON? OR UM-792 OR UM792	5
9	CT=NALTREXON?	6
10	8 OR 9	7
11	7 AND 10	4

Datenbankname: Health Technology Assessment Database (INAHTA)
Suchoberfläche: DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus)
Datum der Suche: 06.02.2012
Zeitsegment: keine zeitliche Einschränkung
Filter: keiner

#	Suchbegriffe	Ergebnis
12	INAHTA	10997
13	CT D ALCOHOLISM	28
14	CT D ALCOHOL DRINKING	16
15	CT D ALCOHOL RELATED DISORDERS	42
16	CT D ALCOHOL DETERRENTS	5
17	ALCOHOL?	91
18	13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17	91
19	NALTREXON? OR UM-792 OR UM792	16
20	CT=NALTREXON?	11
21	19 OR 20	16
22	18 AND 21	10

Datenbankname: Database of Abstracts of Reviews of Effects (CDAR94)
Suchoberfläche: DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus)
Datum der Suche: 06.02.2012
Zeitsegment: keine zeitliche Einschränkung
Filter: keiner

#	Suchbegriffe	Ergebnis
23	CDAR94	16773
24	CT D ALCOHOLISM	74
25	CT D ALCOHOL DRINKING	57
26	CT D ALCOHOL RELATED DISORDERS	99
27	CT D ALCOHOL DETERRENTS	7
28	ALCOHOL?	384
29	24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28	385
30	NALTREXON? OR UM-792 OR UM792	24
31	CT=NALTREXON?	14
32	30 OR 31	24
33	29 AND 32	14

Datenbankname: Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR93)
Suchoberfläche: DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus)
Datum der Suche: 06.02.2012
Zeitsegment: keine zeitliche Einschränkung
Filter: keiner

#	Suchbegriffe	Ergebnis
34	CDSR93	7066
35	CT D ALCOHOLISM	9
36	CT D ALCOHOL DRINKING	15
37	CT D ALCOHOL RELATED DISORDERS	28
38	CT D ALCOHOL DETERRENTS	2
39	ALCOHOL?	139
40	35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39	139
41	NALTREXON? OR UM-792 OR UM792	16
42	CT=NALTREXON?	10
43	41 OR 42	16
44	40 AND 43	6

Datenbankname: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CTR93)
Suchoberfläche: DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus)
Datum der Suche: 06.02.2012
Zeitsegment: keine zeitliche Einschränkung
Filter: keiner

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CTR93	661393
2	CT D ALCOHOLISM	2247
3	CT D ALCOHOL DRINKING	1909
4	CT D ALCOHOL RELATED DISORDERS	3154
5	CT D ALCOHOL DETERRENTS	219
6	ALCOHOL?	10316
7	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6	10350
8	NALTREXON? OR UM-792 OR UM792	924
9	CT=NALTREXON?	626
10	8 OR 9	924
11	7 AND 10	312
12	check duplicates: unique in s=11	311

Datenbankname: MEDLINE (ME60)
Suchoberfläche: DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus)
Datum der Suche: 06.02.2012
Zeitsegment: ME60 (Datenbestand von 1950 bis heute)
Filter: **Filter für RCT:** Lefebvre, C./ Manheimer, E./ Glanville, J. (2011): Cochrane Highly sensitive search strategy for identifying randomized controlled trials in Medline: Sensitivity-maximizing version (2008 version). In: Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011], Chapter 6: Searching for studies. Box 6.4.c. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
 Angepasst an die Kommandosprache von DIMDI.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
13	ME60	21527028
14	CT D ALCOHOLISM	62665
15	CT D ALCOHOL DRINKING	44263
16	CT D ALCOHOLIC INTOXICATION	10167
17	CT D DRINKING BEHAVIOR	49408
18	CT D ALCOHOL RELATED DISORDERS	89440
19	CT D ALCOHOL DETERRENTS	3619
20	ALCOHOL?	273835
21	14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20	280923
22	NALTREXON? OR UM-792 OR UM792	7300
23	CT=NALTREXON?	6045
24	22 OR 23	7300
25	DT=CLINICAL TRIAL	659479
26	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	317972
27	DT=CONTROLLED CLINICAL TRIAL	83306
28	RANDOMIZED/TI OR RANDOMISED/TI OR RANDOMLY/TI	80339
29	RANDOMIZED/AB OR RANDOMISED/AB OR RANDOMLY/AB	438820
30	PLACEBO/TI OR PLACEBO/AB	134230
31	TRIAL/TI	102553
32	TRIAL/AB	246971
33	GROUP#/AB OR GROUP#/TI	2111192
34	CT D CLINICAL TRIALS AS TOPIC	248008
35	QF=DRUG THERAPY	1493845
36	25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35	3861186
37	CT D ANIMALS NOT CT D HUMANS	3638866
38	36 NOT 37	3313149
39	21 AND 24 AND 38	723
40	check duplicates: unique in s=39;state=update	491

Datenbankname: PsycInfo (PI67)
Suchoberfläche: DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus).
Datum der Suche: 06.02.2012
Zeitsegment: PI67 (Datenbestand von 1966 bis heute)
Filter: Filter für RCT: Eady, A.M./ Wilczynski, N.L./ Haynes, R.B. (2008): PsycINFO search strategies identified methodologically sound therapy studies and review articles for use by clinicians and researchers. In: Journal of Clinical Epidemiology, 61. Jg., H. 1, S. 34-40. Table 3: "Small drop in sensitivity with a substantive gain in specificity". Angepasst an die Kommandosprache von DIMDI.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
41	PI67	3226065
42	CT D ALCOHOLISM	23715
43	CT D ALCOHOL ABSTINENCE	1152
44	CT D ALCOHOL ABUSE	35293
45	CT D ALCOHOL DRINKING ATTITUDES	2151
46	CT D ALCOHOL DRINKING PATTERNS	48024
47	CT D ALCOHOL REHABILITATION	8865
48	CT D ALCOHOL EDUCATION	1878
49	CT D ALCOHOL WITHDRAWAL	907
50	CT D ALCOHOLIC BEVERAGES	1800
51	ALCOHOL?	108490
52	42 OR 43 OR 44 OR 45 OR 46 OR 47 OR 48 OR 49 OR 50 OR 51	111553
53	NALTREXON? OR UM-792 OR UM792	2450
54	CT=NALTREXON?	1372
55	53 OR 54	2460
56	PLACEBO?/TI OR PLACEBO?/AB	26868
57	RANDOM?/TI OR RANDOM?/AB	105853
58	CT D TREATMENT	509511
59	DT="TREATMENT OUTCOME/CLINICAL TRIAL"	21010
60	56 OR 57 OR 58 OR 59	594498
61	52 AND 55 AND 60	873
62	check duplicates: unique in s=61;state=update	494

Datenbankname: EMBASE (EM74)
Suchoberfläche: DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus)
Datum der Suche: 06.02.2012
Zeitsegment: EM74 (Datenbestand von 1974 bis heute)
Filter: Filter für RCT: Wong, S.S./ Wilczynski, N.L./ Haynes, R.B. (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. In: Journal of the Medical Library Association, 94. Jg., H. 4, S. 451-455. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von DIMDI.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
63	EM74	20625869
64	CT D ALCOHOLISM	72277
65	CT D ALCOHOL ABUSE	16428
66	CT D ALCOHOL CONSUMPTION	51522
67	CT D ALCOHOL	137903
68	CT D ALCOHOL ABSTINENCE	3171
69	CT D DRINKING BEHAVIOR	26075
70	ALCOHOL?	444697
71	64 OR 65 OR 66 OR 67 OR 68 OR 69 OR 70	450811
72	NALTREXON? OR UM-792 OR UM792	10409
73	CT=NALTREXON?	10744
74	72 OR 73	11289
75	RANDOM?/TI OR RANDOM?/AB	627407
76	PLACEBO?	256940
77	DOUBLE-BLIND?/TI OR DOUBLE-BLIND?/AB	116063
78	75 OR 76 OR 77	803085
79	71 AND 74 AND 78	1061
80	check duplicates: unique in s=79;state=update	596

Aktualisierung am 15.06.2014

Datenbankname: NHS Economic Evaluation Database (NHSEED)
Suchoberfläche: DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus)
Datum der Suche: 15.06.2014
Zeitsegment: keine zeitliche Einschränkung
Filter: keiner

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	NHSEED	16067
2	CT D ALCOHOLISM	43
3	CT D ALCOHOL DRINKING	29
4	CT D ALCOHOL RELATED DISORDERS	65
5	CT D ALCOHOL DETERRENTS	6
6	ALCOHOL?	245
7	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6	262
8	NALTREXON? OR UM-792 OR UM792	6
9	CT=NALTREXON?	8
10	8 OR 9	9
11	7 AND 10	5
	<i>Anzahl neue Zitate seit 06.02.2012</i>	1

Datenbankname: Health Technology Assessment Database (INAHTA)
Suchoberfläche: DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus)
Datum der Suche: 15.06.2014
Zeitsegment: keine zeitliche Einschränkung
Filter: keiner

#	Suchbegriffe	Ergebnis
12	INAHTA	13616
13	CT D ALCOHOLISM	31
14	CT D ALCOHOL DRINKING	21
15	CT D ALCOHOL RELATED DISORDERS	42
16	CT D ALCOHOL DETERRENTS	5
17	ALCOHOL?	95
18	13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17	95
19	NALTREXON? OR UM-792 OR UM792	20
20	CT=NALTREXON?	16
21	19 OR 20	20
22	18 AND 21	11
	<i>Anzahl neue Zitate seit 06.02.2012</i>	1

Datenbankname: Database of Abstracts of Reviews of Effects (CDAR94)
Suchoberfläche: DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus)
Datum der Suche: 15.06.2014
Zeitsegment: keine zeitliche Einschränkung
Filter: keiner

#	Suchbegriffe	Ergebnis
23	CDAR94	30175
24	CT D ALCOHOLISM	94
25	CT D ALCOHOL DRINKING	78
26	CT D ALCOHOL RELATED DISORDERS	134
27	CT D ALCOHOL DETERRENTS	13
28	ALCOHOL?	499
29	24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28	501
30	NALTREXON? OR UM-792 OR UM792	35
31	CT=NALTREXON?	21
32	30 OR 31	35
33	29 AND 32	21
	<i>Anzahl neue Zitate seit 06.02.2012</i>	7

Datenbankname: Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR93)
Suchoberfläche: DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus)
Datum der Suche: 15.06.2014
Zeitsegment: keine zeitliche Einschränkung
Filter: keiner

#	Suchbegriffe	Ergebnis
34	CDSR93	8373
35	CT D ALCOHOLISM	10
36	CT D ALCOHOL DRINKING	20
37	CT D ALCOHOL RELATED DISORDERS	30
38	CT D ALCOHOL DETERRENTS	2
39	ALCOHOL?	207
40	35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39	207
41	NALTREXON? OR UM-792 OR UM792	22
42	CT=NALTREXON?	12
43	41 OR 42	22
44	40 AND 43	10
	<i>Anzahl neue Zitate seit 06.02.2012</i>	4

Datenbankname: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR93)
Suchoberfläche: DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus)
Datum der Suche: 15.06.2014
Zeitsegment: keine zeitliche Einschränkung
Filter: keiner

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CCTR93	780967
2	CT D ALCOHOLISM	2490
3	CT D ALCOHOL DRINKING	2289
4	CT D ALCOHOLIC INTOXICATION	487
5	CT D DRINKING BEHAVIOR	2519
6	CT D ALCOHOL RELATED DISORDERS	3521
7	CT D ALCOHOL DETERRENTS	247
8	ALCOHOL?	12099
9	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8	12229
10	NALTREXON? OR UM-792 OR UM792	1095
11	CT=NALTREXON?	722
12	10 OR 11	1095
13	9 AND 12	375
14	check duplicates: unique in s=13	373
	<i>Anzahl neue Zitate seit 06.02.2012</i>	63

Datenbankname: MEDLINE (ME60)
Suchoberfläche: DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus)
Datum der Suche: 15.06.2014
Zeitsegment: ME60 (Datenbestand von 1950 bis heute)
Release date 06.02.2012 – 15.06.2014

Filter: **Filter für RCT**Lefebvre, C./ Manheimer, E./ Glanville, J. (2011): Cochrane Highly sensitive search strategy for identifying randomized controlled trials in Medline: Sensitivity-maximizing version (2008 version). In: Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011], Chapter 6: Searching for studies. Box 6.4.c. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
 Angepasst an die Kommandosprache von DIMDI.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
15	ME60	23837158
16	CT D ALCOHOLISM	65724
17	CT D ALCOHOL DRINKING	50016
18	CT D ALCOHOLIC INTOXICATION	10824
19	CT D DRINKING BEHAVIOR	55387
20	CT D ALCOHOL RELATED DISORDERS	95178
21	CT D ALCOHOL DETERRENTS	3805
22	ALCOHOL?	308818
23	16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22	316309
24	NALTREXON? OR UM-792 OR UM792	8003
25	CT=NALTREXON?	6510
26	24 OR 25	8003
27	DT=CLINICAL TRIAL	750530
28	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	366004
28	DT=CONTROLLED CLINICAL TRIAL	87376
30	RANDOMIZED/TI OR RANDOMISED/TI OR RANDOMLY/TI	104743
31	RANDOMIZED/AB OR RANDOMISED/AB OR RANDOMLY/AB	536954
32	PLACEBO/TI OR PLACEBO/AB	157500
33	TRIAL/TI OR TRIAL/AB	360925
34	GROUP#/AB OR GROUP#/TI	2472122
35	CT D CLINICAL TRIALS AS TOPIC	274416
36	QF=DRUG THERAPY	1671171
37	27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 36	4451473
38	CT D ANIMALS NOT CT D HUMANS	3889436
39	37 NOT 38	3839057
40	23 AND 26 AND 39	847
41	40 AND RD=06.02.2012 TO 15.06.2014	139

42	check duplicates: unique in s=41; state=update	97
----	--	----

Datenbankname: PsycInfo (PI67)

Suchoberfläche: DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus)

Datum der Suche: 15.06.2014

Zeitsegment: PI67 (Datenbestand von 1966 bis heute)

Release date 06.02.2012 – 15.06.2014

Filter: **Filter für RCT:** Eady, A.M./ Wilczynski, N.L./ Haynes, R.B. (2008): PsycINFO search strategies identified methodologically sound therapy studies and review articles for use by clinicians and researchers. In: Journal of Clinical Epidemiology, 61. Jg., H. 1, S. 34-40. Table 3: "Small drop in sensitivity with a substantive gain in specificity". Angepasst an die Kommandosprache von DIMDI.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
43	PI67	3714870
44	CT D ALCOHOLISM	25967
45	CT D ALCOHOL ABSTINENCE	1323
46	CT D ALCOHOL ABUSE	39584
47	CT D ALCOHOL DRINKING ATTITUDES	2505
48	CT D ALCOHOL DRINKING PATTERNS	54085
49	CT D ALCOHOL REHABILITATION	9527
50	CT D ALCOHOL EDUCATION	1927
51	CT D ALCOHOL WITHDRAWAL	1044
52	CT D ALCOHOLIC BEVERAGES	2156
53	ALCOHOL?	125359
54	44 OR 45 OR 46 OR 47 OR 48 OR 49 OR 50 OR 51 OR 52 OR 53	128857
55	NALTREXON? OR UM-792 OR UM792	2751
56	CT=NALTREXON?	1547
57	55 OR 56	2765
58	PLACEBO?/TI OR PLACEBO?/AB	31208
59	RANDOM?/TI OR RANDOM?/AB	132504
60	CT D TREATMENT	592218
61	DT="TREATMENT OUTCOME/CLINICAL TRIAL"	27630
62	58 OR 59 OR 60 OR 61	696709
63	54 AND 57 AND 62	1034
64	63 AND RD=06.02.2012 TO 15.06.2014	244
65	check duplicates: unique in s=64; state=update	148

Datenbankname: EMBASE/Embase Alert (EM74/EA08)
Suchoberfläche: DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus)
Datum der Suche: 15.06.2014
Zeitsegment: EM74 (Datenbestand von 1974 bis heute)
Release date 06.02.2012 – 15.06.2014

Filter: **Filter für RCT:** Wong, S.S./ Wilczynski, N.L./ Haynes, R.B. (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. In: Journal of the Medical Library Association, 94. Jg., H. 4, S. 451-455. Table 1: „Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“. Angepasst an die Kommandosprache von DIMDI.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
66	EM74; EA08	24788306
67	CT D ALCOHOLISM	91418
68	CT D ALCOHOL ABUSE	23523
69	CT D ALCOHOL CONSUMPTION	74380
70	CT D ALCOHOL	179353
71	CT D ALCOHOL ABSTINENCE	4167
72	CT D DRINKING BEHAVIOR	33630
73	ALCOHOL?	546440
74	67 OR 68 OR 69 OR 70 OR 71 OR 72 OR 73	553889
75	NALTREXON? OR UM-792 OR UM792	12355
76	CT=NALTREXON?	12889
77	75 OR 76	13480
78	RANDOM?/TI OR RANDOM?/AB	902747
79	PLACEBO?	330004
80	DOUBLE-BLIND?/TI OR DOUBLE-BLIND?/AB	149206
81	78 OR 79 OR 80	1111855
82	74 AND 77 AND 81	1472
83	82 AND RD=06.02.2012 TO 15.06.2014	283
84	check duplicates: unique in s=83; state=update	185

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. *http://www.clinicaltrials.gov*), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	15.06.2014
Suchstrategie	Advanced Search: (alcohol OR alcoholism OR alcoholics OR ethanol OR drinking) [Feld Search Terms] AND (nalmefene OR nalmetrene OR "ORF 11676" OR ORF11676) [Feld interventions]
Treffer	6

Studienregister	ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	15.06.2014

Suchstrategie	Advanced Search: (alcohol OR alcoholism OR alcoholics OR ethanol OR drinking) [Feld condition] AND (nalmefene OR nalmetrene OR ORF11676) [Feld interventions]
Treffer	7

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	15.06.2014
Suchstrategie	Basic Search: (alcohol OR alcoholism OR alcoholics OR ethanol OR drinking) AND (nalmefene OR nalmetrene OR ORF11676)
Treffer	3

Studienregister	Pharmnet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	15.06.2014
Suchstrategie	nalmefen? [Active substance] OR nalmetren? [Active substance] OR ORF11676 [Active substance] OR ORF 11676 [Active substance]
Treffer	1

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	15.06.2014
Suchstrategie	Advanced Search: (alcohol OR alcoholism OR alcoholics OR ethanol OR drinking) [Feld Search terms] AND naltrexone [Feld interventions]
Treffer	118

Studienregister	ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	15.06.2014
Suchstrategie	Advanced Search: (alcohol OR alcoholism OR alcoholics OR ethanol OR drinking) [Feld condition] AND naltrexone [Feld interventions]
Treffer	94

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	15.06.2014
Suchstrategie	Einfache Suche: (alcohol OR alcoholism OR alcoholics OR ethanol OR drinking) AND naltrexone
Treffer	4

Studienregister	Pharmnet.Bund
-----------------	---------------

Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	15.06.2014
Suchstrategie	1) naltrexon? [Active substance] AND alcohol? [Textfelder] 2) Naltrexon? [Active substance] AND alkohol? [Textfelder]
Treffer	3

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nalmefen

Zitat Nr.	Publikation Recherche: 06.02.2012	Ausschlussgrund
1	Anonym (2000): Nalmefene for alcohol dependence, <i>The Harvard mental health letter / from Harvard Medical School</i> , 16, 7.	A7
2	Anonym (2011): Trial watch: Nalmefene reduces alcohol use in phase III trial, <i>Nature reviews.Drug discovery</i> , 10, 566.	A7
3	Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (1999): Pharmacotherapy for alcohol dependence (Structured abstract). Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).	A7
4	Alho, H. (1997): New treatments for alcoholism-a review. In: <i>Psychiatria Fennica</i> , 28. Jg., S. 65-75.	A7
5	Anton, R.F. (2001): Pharmacologic approaches to the management of alcoholism. In: <i>The Journal of clinical psychiatry</i> , 62 Suppl 20. Jg., S. 11-17.	A7
6	Anton, R.F./Pettinati, H./Zweben, A./Kranzler, H.R./Johnson, B./Bohn, M.J./McCaul, M.E./Anthenelli, R./Salloum, I./Galloway, G./Garbutt, J./Swift, R./Gastfriend, D./Kallio, A./Karhuvaara, S. (2004): A multi-site dose ranging study of nalmefene in the treatment of alcohol dependence. In: <i>Journal of Clinical Psychopharmacology</i> , 24. Jg., H. 4, S. 421-428.	A2
7	Berglund, M./Thelander, S./Salaspuro, M./Franck, J./Andreasson, S./Oejehagen, A. (2003): Treatment of Alcohol Abuse: An Evidence-Based Review. In: <i>Alcoholism: Clinical and Experimental Research</i> ,	A7

	27. Jg., H. 10, S. 1645-1656.	
8	Castro, L.A./Laranjeira, R. (2003): Uso de antagonistas opioides no tratamento do alcoolismo The use of the opioid antagonists in the treatment of alcoholism. In: Jornal Brasileiro de Psiquiatria, 52. Jg., H. 4, S. 259-265.	A7
9	Centre for Reviews and Dissemination (2000a): Meta-analysis of pharmacotherapeutic trials (Structured abstract). Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness [2012 Issue 1], 12000008785. 2000.	A7
10	Centre for Reviews and Dissemination (2000b): Pharmacotherapy for alcohol dependence (Structured abstract). Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness [2012 Issue 1], 12000008330. 2000.	A7
11	Collins, G.B./McAllister, M.S./Adury, K. (2006): Drug adjuncts for treating alcohol dependence. In: Cleveland Clinic Journal of Medicine, 73. Jg., H. 7, S. 641-656.	A7
12	Cutler, R.B. (2005): Abatement of craving in recovering alcoholics: A descriptive analysis. In: Addiction Research & Theory, 13. Jg., H. 2, S. 111-127.	A5
13	Diehl, A./Mann, K. (2007): Pharmakologische Rückfallprävention bei alkohol- und Tabakabhängigkeit Pharmacological relapse prevention in alcohol and tobacco dependence. In: Internist, 48. Jg., H. 1, S. 79-88.	A7
14	Drobes, D.J./Anton, R.F. (2000): Drinking in alcoholics following an alcohol challenge research protocol. In: Journal of studies on alcohol, 61. Jg., H. 2, S. 220-224.	A2
15	Drobes, D.J./Anton, R.F./Thomas, S.E./Voronin, K. (2003): A clinical laboratory paradigm for evaluating medication effects on alcohol consumption: naltrexone and nalmefene. In: Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology, 28. Jg., H. 4, S. 755-764.	A2
16	Drobes, D.J./Anton, R.F./Thomas, S.E./Voronin, K. (2004): Effects of naltrexone and nalmefene on subjective response to alcohol among non-treatment-seeking alcoholics and social drinkers. In: Alcoholism, clinical and experimental research, 28. Jg., H. 9, S. 1362-1370.	A2

17	Engel, R./Schöchlin, C. (1996) Different strategies of relapse prevention: a meta-analysis of drug efficiency. 8th Congress of the Association of European Psychiatrists.London, UK.7-12th July, 1996. 1996.	A7
18	Farren, C.K./Rezvani, A.H./Overstreet, D./O'Malley, S. (2000): Combination pharmacotherapy in alcoholism: A novel treatment approach. In: CNS spectrums, 5. Jg., H. 2, S. 70-76.	A7
19	Fudala, P.J./Heishman, S.J./Henningfield, J.E./Johnson, R.E. (1991): Human pharmacology and abuse potential of nalmefene. In: Clinical Pharmacology and Therapeutics, 49. Jg., H. 3, S. 300-306.	A1
20	Fuller, R.K./Gordis, E. (2001): Naltrexone treatment for alcohol dependence. In: New England Journal of Medicine, 345. Jg., H. 24, S. 1770-1771.	A2
21	Gal, T.J./DiFazio, C.A./Dixon, R. (1986): Prolonged blockade of opioid effect with oral nalmefene. In: Clinical Pharmacology and Therapeutics, 40. Jg., H. 5, S. 537-542.	A2
22	Garbutt, J.C./West, S.L./Carey, T.S./Lohr, K.N./Crews, F.T. (1999): Pharmacological treatment of alcohol dependence: a review of the evidence. In: JAMA : the journal of the American Medical Association, 281. Jg., H. 14, S. 1318-1325.	A7
23	Hillemacher, T./Heberlein, A./Muschler, M.A./Bleich, S./Frieling, H. (2011): Opioid modulators for alcohol dependence. In: Expert opinion on investigational drugs, 20. Jg., H. 8, S. 1073-1086.	A7
24	Hosking, J.D./Cisler, R.A./Couper, D.J./Gastfriend, D.R./Kivlahan, D.R./Anton, R.F. (2005): Design and analysis of trials of combination therapies. In: Journal of studies on alcohol, 66. Jg., H. SUPPL. 15, S. 34-42.	A7
25	Hunt, R.R. (2002): How effective are pharmacologic agents for alcoholism? In: The Journal of Family Practice, 51. Jg., H. 6, S. 577.	A7
26	Johnson, B.A./Ait-Daoud, N. (1999): Medications to treat alcoholism. In: Alcohol Research & Health, 23. Jg., H. 2, S. 99-106.	A7
27	Kiefer, F./Wiedemann, K. (2002): Aktueller Stand der pharmakotherapeutischen Rückfallprophylaxe bei Alkoholabhängigkeit mit Acamprosat und Naltrexon Acamprosate and naltrexone in relapse prevention of alcoholism:	A7

	Recent results. In: Nervenheilkunde, 21. Jg., H. 4, S. 183-192.	
28	Kranzler, H.R. (2000): Pharmacotherapy of alcoholism: gaps in knowledge and opportunities for research. In: Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire), 35. Jg., H. 6, S. 537-547.	A7
29	Leri, F. (2008): Co-administration of opioid agonists and antagonists in addiction and pain medicine. In: Expert Opinion on Pharmacotherapy, 9. Jg., H. 8, S. 1387-1396.	A7
30	Litten, R. Z. (1996): International update: new findings on promising medications. In: Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 20. Jg., H. 8, S. 216A-218A	A7
31	Mann, K. (2004): Pharmacotherapy of alcohol dependence: a review of the clinical data. In: CNS Drugs, 18. Jg., H. 8, S. 485-504.	A7
32	Mariani, J.J./Levin, F.R. (2004): Pharmacotherapy for alcohol-related disorders: What clinicians should know. In: Harvard Review of Psychiatry, 12. Jg., H. 6, S. 351-366.	A7
33	Mason, B., Ritvo, E., Salvato, F., & Goldberg, G. (1995): Preliminary Dose Finding for Nalmefene Treatment of Alcoholism CONFERENCE ABSTRACT. 8th European College of Neuropsychopharmacology Congress.Venice, Italy.30th September - 4th October, 1995. 1995.	A7
34	Mason, B.J./Ritvo, E.C./Morgan, R.O./Salvato, F.R./Goldberg, G./Welch, B./Mantero-Atienza, E. (1994): A double-blind, placebo-controlled pilot study to evaluate the efficacy and safety of oral nalmefene HCl for alcohol dependence. In: Alcoholism, clinical and experimental research, 18. Jg., H. 5, S. 1162-1167.	A2
35	Mason, B.J. (1996): Dosing issues in the pharmacotherapy of alcoholism. In: Alcoholism, clinical and experimental research, 20. Jg., H. 7 Suppl, S. 10.	A2
36	Mason, B. J., Salvato, F. R., Cutler, R. B., & Williams, L. D. (1997) Nalmefene modification of alcoholism. 10th European College of Neuropsychopharmacology Congress.Vienna, Austria.13th-17th September 1997. 1997.	A7
37	Mason, B.J./Salvato, F.R./Williams, L.D./Ritvo, E.C./Cutler, R.B. (1999): A double-blind, placebo-controlled study of oral nalmefene for alcohol dependence. In: Archives of General Psychiatry, 56. Jg.,	A2

	H. 8, S. 719-724.	
38	Matz, J./Graff, C./Vainio, P.J./Kallio, A./Hojer, A.M./Struijk, J.J./Kanters, J.K./Andersen, M.P./Toft, E. (2011): Effect of Nalmefene 20 and 80 mg on the Corrected QT Interval and T-Wave Morphology: A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo- and Moxifloxacin-Controlled, Single-Centre Study. In: Clinical drug investigation, 31. Jg., H.11, S. 799-811	A1
39	Miller, W.R./Wilbourne, P.L. (2002): Mesa Grande: a methodological analysis of clinical trials of treatments for alcohol use disorders. In: Addiction (Abingdon, England), 97. Jg., H. 3, S. 265-277.	A7
40	Myrick, H./Brady, K.T./Malcolm, R. (2001): New developments in the pharmacotherapy of alcohol dependence. In: The American journal on addictions / American Academy of Psychiatrists in Alcoholism and Addictions, 10 Suppl. Jg., S. 3-15.	A7
41	O'Leary, G./Borrow, J./Weiss, R.D. (2001): Opioid antagonists in the treatment of alcohol dependence. In: Current psychiatry reports, 3. Jg., H. 6, S. 484-488.	A7
42	O'Malley, S.S. (1995a): Integration of opioid antagonists and psychosocial therapy in the treatment of narcotic and alcohol dependence. In: Journal of Clinical Psychiatry, 56. Jg., H. 9, S. 30-38.	A7
43	O'Malley, S.S. (1995b): Current strategies for the treatment of alcohol dependence in the United States. In: Drug and alcohol dependence, 39 Suppl 1. Jg., S. 3-7.	A7
44	O'Malley, S.S (1996): Opioid antagonists in the treatment of alcohol dependence: Clinical efficacy and prevention of relapse. In: Alcohol and Alcoholism, 31. Jg., H. SUPPL. 1, S. 77-81.	A7
45	Ooteman, W./Verheul, R./Naassila, M./Daoust, M./Schipper, G.M./Koeter, M.W.J./van den Brink, W. (2005): Patient-treatment matching with anti-craving medications in alcohol-dependent patients: A review on phenotypic, endophenotypic and genetic indicators. In: Journal of Substance Use, 10. Jg., H. 2-3, S. 75-96.	A7
46	Roesner Susanne Hackl-Herrwerth Andrea/Leucht, S., V/Srisurapanont Manit, S.M./University of Munich, P.H.T.U.M.K.r.d.I.K.u.P.f.P.u.P.A.R. (2010): Opioid antagonists for alcohol dependence. In: Cochrane Database of Systematic Reviews,	A7

	H. 2010 Issue 12, S. 001867.	
47	Rohsenow, D.J./Colby, S.M./Monti, P.M./Swift, R.M./Martin, R.A./Mueller, T.I./Gordon, A./Eaton, C.A. (2000): Predictors of compliance with naltrexone among alcoholics. In: <i>Alcoholism: Clinical and Experimental Research</i> , 24. Jg., H. 10, S. 1542-1549.	A2
48	Salaspuro, M. (2003): Alkoholiriippuvuuden laeakehoito--kriittinen tarkastelu [Drug therapy of alcohol dependence--a critical review]. In: <i>Duodecim; laeaketieteellinen aikakauskirja</i> , 119. Jg., H. 24, S. 2503-2507.	A7
49	Schoechlin, C. & Engel, R.R. (2000): <i>Meta-analysis of pharmacotherapeutic trials</i> US, CRC Press, Boca Raton, FL, US.	A7
50	Shreeram, S.S./Dennison, S.J. (2001): The future of pharmacologic interventions for addictive disorders. In: <i>Psychiatric Annals</i> , 31. Jg., H. 12, S. 723-728.	A7
51	Sinclair, J.D. (1998): New treatment options for substance abuse from a public health viewpoint. In: <i>Annals of medicine</i> , 30. Jg., H. 4, S. 406-411.	A7
52	Sinclair, J.D. (2001): Evidence about the use of naltrexone and for different ways of using it in the treatment of alcoholism. In: <i>Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire)</i> , 36. Jg., H. 1, S. 2-10.	A7
53	Soyka, M. (1997a): Relapse prevention in alcoholism: Recent advances and future possibilities. In: <i>CNS Drugs</i> , 7. Jg., H. 4, S. 313-327.	A7
54	Soyka, M. (1997b): Anticraving-Substanzen in der Therapie des Alkoholismus Anticraving drugs in the treatment of alcoholism. In: <i>Nervenheilkunde</i> , 16. Jg., H. 7, S. 372-376.	A7
55	Soyka, M./Chick, J. (2003): Use of acamprosate and opioid antagonists in the treatment of alcohol dependence: a European perspective. In: <i>The American journal on addictions / American Academy of Psychiatrists in Alcoholism and Addictions</i> , 12 Suppl 1. Jg., S. 69-80.	A7
56	Soyka, M./Roesner, S. (2006): New pharmacological approaches for the treatment of alcoholism. In: <i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i> ,	A7

	7. Jg., H. 17, S. 2341-2353.	
57	Soyka, M./Roesner, S. (2008): Opioid antagonists for pharmacological treatment of alcohol dependence - a critical review. In: Current drug abuse reviews, 1. Jg., H. 3, S. 280-291.	A7
58	Soyka, M./Roesner, S. (2010a): Nalmefene for treatment of alcohol dependence. In: Expert opinion on investigational drugs, 19. Jg., H. 11, S. 1451-1459.	A7
59	Soyka, M./Roesner, S. (2010b): Emerging drugs to treat alcoholism. In: Expert opinion on emerging drugs, 15. Jg., H. 4, S. 695-711.	A7
60	Spanagel, R. (2007): Wege aus der Alkoholabhängigkeit Finding a way out of alcohol dependence. In: Deutsche Apotheker Zeitung, 147. Jg., H. 49, S. 46-51.	A7
61	Spanagel, R./Kiefer, F. (2008): Drugs for relapse prevention of alcoholism: ten years of progress. In: Trends in Pharmacological Sciences, 29. Jg., H. 3, S. 109-115.	A7
62	Srisurapanont, M./Jaruraisin, N. (2000): Opioid antagonists for alcohol dependence. In: Cochrane database of systematic reviews (Online), H. 3, S. 001867.	A7
63	Srisurapanont, M./Jaruraisin, N. (2002): Opioid antagonists for alcohol dependence. In: Cochrane database of systematic reviews (Online), H. 2, S. 001867.	A7
64	Srisurapanont, M./Jaruraisin, N. (2005): Opioid antagonists for alcohol dependence. In: Cochrane database of systematic reviews (Online), H. 1, S. 001867.	A7
65	Swift, R.M. (2000): Opioid antagonists and alcoholism treatment. In: CNS spectrums, 5. Jg., H. 2, S. 49-57.	A7
66	Tambour, S./Quertemont, E. (2007): Preclinical and clinical pharmacology of alcohol dependence. In: Fundamental and Clinical Pharmacology, 21. Jg., H. 1, S. 9-28.	A7
67	Thomas, S.E./Drobes, D.J./Voronin, K./Anton, R.F. (2004): Following alcohol consumption, nontreatment-seeking alcoholics report greater stimulation but similar sedation compared with social drinkers. In: Journal of studies on alcohol, 65. Jg., H. 3, S. 330-335.	A2

68	Wang, D.S./Sternbach, G./Varon, J. (1998): Nalmefene: a long-acting opioid antagonist. Clinical applications in emergency medicine. In: The Journal of emergency medicine, 16. Jg., H. 3, S. 471-475.	A1
69	Yancey, J.R./Lumbad, J. (2011): Opioid antagonists for the treatment of alcohol dependence. In: American family physician, 84. Jg., H. 9, S. 990-992.	A7
	Publikation Recherche: 15.06.2014	
70	Anonym (2014): Nalmefene for alcohol dependence. In: Drug and Therapeutics Bulletin, 52. Jg., H. 5, S. 54-57.	A7
71	Affini, G.F./Savi, E./Garofani, P./Zaltieri, S./Nucera, V./Giustina, L./Antonioni, M.C. (2013): New therapeutic approaches in alcohol dependence: Reduction of consumption as a step in the therapeutic goal. In: Journal of Psychopathology / Giornale di Psicopatologia, 19. Jg., H. 2, S. 164-171.	A7
72	Alho, H. (2012a): Novel therapeutic approach for alcohol dependence: Pharmacological evidence supporting the reduced drinking concept. In: Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 36. Jg., S. 18.	A7
73	Alho, H. (2012b): Pharmacotherapy studies to reduce alcohol consumption in alcohol dependent patients. In: Sucht, 58. Jg., S. 86.	A7
74	All Wales Medicines Strategy Group (2014) Nalmefene (Selincro(R)) (Structured abstract). All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC), secretariat of the All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG).2014.	NL
75	Aubin, H.J./Daeppen, J.B. (2013): Emerging pharmacotherapies for alcohol dependence: a systematic review focusing on reduction in consumption. In: Drug and Alcohol Dependence, 133. Jg., H. 1, S. 15-29.	A7
76	Braillon, A. (2014) Nalmefene in alcohol misuse: junk evaluation by the European Medicines Agency. BMJ (Clinical research ed.) 348, 2017. 2014. England.	A7
77	Franck, J./Jayaram-Lindström, N. (2013): Pharmacotherapy for alcohol dependence: status of current treatments. In: Current opinion in neurobiology, 23. Jg., H. 4, S. 692-699.	A7

78	Jonas, D.E./Amick, H.R./Feltner, C./Bobashev, G./Thomas, K./Wines, R./Kim, M.M./Shanahan, E./Gass, C.E./Rowe, C.J./Garbutt, J.C. (2014): Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis. In: JAMA : the journal of the American Medical Association, 311. Jg., H. 18, S. 1889-1900.	A7
79	Keating, G.M. (2013): Nalmefene: a review of its use in the treatment of alcohol dependence. In: CNS Drugs, 27. Jg., H. 9, S. 761-772.	A7
80	Keating, G.M. (2014): Nalmefene: A guide to its use in alcohol dependence. In: Drugs and Therapy Perspectives, 30. Jg., H. 1, S. 10-15.	A7
81	Kranzler, H.R./McKay, J.R. (2012): Personalized treatment of alcohol dependence. In: Current psychiatry reports, 14. Jg., H. 5, S. 486-493.	A7
82	Müller, C.A./Geisel, O./Banas, R./Heinz, A. (2014): Current pharmacological treatment approaches for alcohol dependence. In: Expert Opinion on Pharmacotherapy, 15. Jg., H. 4, S. 471-481.	A7
83	Niciu, M.J./Arias, A.J. (2013): Targeted opioid receptor antagonists in the treatment of alcohol use disorders. In: CNS Drugs, 27. Jg., H. 10, S. 777-787.	A7
84	NIHR, H. S. (2012): Nalmefene (Selincro) for the reduction of alcohol consumption - first line pharmacological therapy for alcohol dependence (Structured abstract). NIHR Horizon Scanning Centre (NIHR HSC) . 2012.	A7
85	Soyka, M. (2011): Pharmakotherapie der Alkoholabhängigkeit Pharmacotherapy of alcohol dependence. In: Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie, 162. Jg., H. 7, S. 268-277.	A7
86	Soyka, M. (2014): Nalmefene for the treatment of alcohol dependence: A current update. In: International Journal of Neuropsychopharmacology, 17. Jg., H. 4, S. 675-684.	A7
87	Spanagel, R./Vengeliene, V. (2013): New pharmacological treatment strategies for relapse prevention. In: Current topics in behavioral neurosciences, 13. Jg., S. 583-609.	A7
88	Spence, D. (2014): Bad medicine: nalmefene in alcohol misuse. In: BMJ (Clinical research ed.), 348. Jg., S. 1531.	A7

89	Van Amsterdam, J./van den Brink, W. (2013): Reduced-risk drinking as a viable treatment goal in problematic alcohol use and alcohol dependence. In: Journal of Psychopharmacology, 27. Jg., H. 11, S. 987-997.	A7
90	Zindel, L.R./Kranzler, H.R. (2014): Pharmacotherapy of alcohol use disorders: seventy-five years of progress. In: Journal of studies on alcohol and drugs. Supplement, 75 Suppl 17. Jg., S. 79-88.	A7

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Naltrexon

Zitat Nr.	Publikation Recherche: 06.02.2012	Ausschlussgrund
1	Anonym (1995): NALTREXON UND DIE ALKOHOLIKER Naltrexone and the alcoholic. In: Praxis Magazin Med., H. 11, S. 92.	A7
2	Anonym (1999): Naltrexone: new preparation. Transient preventive efficacy on alcoholic relapse. In: Prescrire International, 8. Jg., H. 39, S. 9-11.	A7
3	Anonym (2001): Naltrexone use for alcohol dependence not supported. In: Pharmaceutical Journal, 267. Jg., H. 7178, S. 842.	A7
4	Ahmadi, J./Ahmadi, N./Ahmadi, J./Ahmadi, N. (2002): A double blind, placebo-controlled study of naltrexone in the treatment of alcohol dependence. In: German Journal of Psychiatry, 5. Jg., H. 4, S. 85-89.	A3
5	Ahmadi, J./Babaebeigi, M./Maany, I./Porter, J./Mohagheghzadeh, M./Ahmadi, N./Dehbozorgi, G. (2004): Naltrexone for alcohol-dependent patients. In: Irish Journal of Medical Science, 173. Jg., H. 1, S. 34-37.	A3
6	Ameisen, O. (2005): Naltrexone Treatment for Alcohol Dependency. In: JAMA: Journal of the American Medical Association, 294. Jg., H. 8, S. 899-900.	A7
7	Anton, R.E./Randall, C.L. (2005): Measurement and choice of drinking outcome variables in the COMBINE Study. In: Journal of studies on alcohol. Supplement, H. 15, S. 104-109.	A7
8	Anton, R. F., Moak, D. H., Waid, L. R., Latham, P. K., & Dias, J. K. (1999a): Naltrexone plus cognitive-behavior therapy for alcoholism. 152nd Annual Meeting of the American Psychiatric Association. Washington DC, USA. 15-20th May, 1999.	A7
9	Anton, R.F./Moak, D.H./Waid, L.R./Latham, P.K./Malcolm, R.J./Dias, J.K. (1999b): Naltrexone and cognitive behavioral therapy for the treatment of outpatient alcoholics: results of a placebo-controlled trial. In: The American Journal of Psychiatry, 156. Jg., H. 11, S. 1758-1764.	A3

10	Anton, R.F./Drobes, D.J./Voronin, K./Durazo-Avizu, R./Moak, D. (2004): Naltrexone effects on alcohol consumption in a clinical laboratory paradigm: temporal effects of drinking. In: Psychopharmacology, 173. Jg., H. 1-2, S. 32-40.	A7
11	Anton, R.F./O'Malley, S.S./Ciraulo, D.A./Cisler, R.A./Couper, D./Donovan, D.M./Gastfriend, D.R./Hosking, J.D./Johnson, B.A./LoCastro, J.S./Longabaugh, R./Mason, B.J./Mattson, M.E./Miller, W.R./Pettinati, H.M./Randall, C.L./Swift, R./Weiss, R.D./Williams, L.D./Zweben, A./COMBINE Study Research Group (2006): Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. In: JAMA : the journal of the American Medical Association, 295. Jg., H. 17, S. 2003-2017.	A3
12	Anton, R.F. (2008): Naltrexone for the management of alcohol dependence. In: The New England journal of medicine, 359. Jg., H. 7, S. 715-721.	A7
13	Anton, R.F./Myrick, H./Wright, T.M./Latham, P.K./Baros, A.M./Waid, L.R./Randall (2011b): Gabapentin combined with naltrexone for the treatment of alcohol dependence. In: American Journal of Psychiatry, 168. Jg., H. 7, S. 709-717.	A3
14	Armeli, S./Feinn, R./Tennen, H./Kranzler, H.R. (2006): The effects of naltrexone on alcohol consumption and affect reactivity to daily interpersonal events among heavy drinkers. In: Experimental and Clinical Psychopharmacology, 14. Jg., H. 2, S. 199-208.	A6
15	Balldin, J., Berglund, M., Borg, S., & Mansson, M. (1998): THE SWEDISH NALTREXONE STUDY, PRESENT RESULTS. 9th Congress of the Association of European Psychiatrists. Copenhagen, Denmark. 20-24th September 1998.	A7
16	Baltieri, D.A./Daro, F.R./Ribeiro, P.L./de Andrade, A.G. (2008): Comparing topiramate with naltrexone in the treatment of alcohol dependence. In: Addiction (Abingdon, England), 103. Jg., H. 12, S. 2035-2044.	A3
17	Berglund, M. (1999): New findings concerning naltrexone treatment of alcoholism. Journal of the European College of Neuropsychopharmacology 9[Suppl 5], 150. 1999.	A7
18	Berglund, M./ Andreasson, S./ Franck, J./ Fridell, M./ Hakanson, I./ Johansson B.A. (2001): Treatment of alcohol and drug abuse – an	A7

	evidence-based review (structured abstract). Anonymous. Stockholm. In: Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, 850. 10.1002/14651858	
19	Berglund, M./Berglund, M. (2005): A better widget? Three lessons for improving addiction treatment from a meta-analytical study. In: Addiction, 100. Jg., H. 6, S. 742-750.	A7
20	Bogenschutz, M.P./Scott Tonigan, J./Pettinati, H.M. (2009): Effects of alcoholism typology on response to naltrexone in the COMBINE study. In: Alcoholism, clinical and experimental research, 33. Jg., H. 1, S. 10-18.	A3
21	Boning, J./Boning, J. (1996): SUPPORTIVE MEDIKAMENTÖSE RUCKFALLPROPHYLAXE BEI DER ALKOHOLABHÄNGIGKEIT. ERGEBNISSE KONTROLLIERTER DOPPELBLINDSTUDIEN MIT 'ANTICRAVING'-SUBSTANZEN Drug-supported prevention of relapse in alcoholism - Results of controlled, double blind studies using 'anti-craving' drugs. In: Nervenheilkunde, 15. Jg., H. 2, S. 72-79.	A7
22	Bouza, C./Angeles, M./Magro, A./Munoz, A./Amate, J.M. (2004): Efficacy and safety of naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence: a systematic review. In: Addiction (Abingdon, England), 99. Jg., H. 7, S. 811-828.	A7
23	Brahen, L.S./Capone, T./Wiechert, V./Desiderio, D. (1977): Naltrexone and cyclazocine: A controlled treatment study. In: Archives of General Psychiatry, 34. Jg., H. 10, S. 1181-1184.	A1
24	Brahen, L.S./Capone, T./Heller, R.C./Linden (1978): Controlled clinical study of naltrexone side effects comparing first-day doses and maintenance regimens. In: American Journal of Drug and Alcohol Abuse, 5. Jg., H. 2, S. 235-245.	A1
25	Brewer, C. (2005): El disulfiram supervisado es mas eficaz en alcoholismo que la naltrexona o el acamprosato e incluso la psicoterapia: Como funciona y por que es importante Supervised disulfiram is more effective in alcoholism than naltrexone or acamprosate - Or even psychotherapy: How it works and why it matters. In: Adicciones, 17. Jg., H. 4, S. 285-296.	A7
26	Castro, L.A./Laranjeira, R. (2009): [A double blind, randomized and placebo-controlled clinical trial with naltrexone and brief intervention	A4

	in outpatient treatment of alcohol dependence] Ensaio clinico duplo-cego randomizado e placebo-controlado com naltrexona e intervencao breve no tratamento ambulatorial da dependencia de alcool. In: Jornal Brasileiro de Psiquiatria, 58. Jg., H. 2, S. 79-85.	
27	Centre for Reviews and Dissemination (1994): The efficacy of controlled trials of alcohol misuse treatments in maintaining abstinence: a meta-analysis (Structured abstract). Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness [2012 Issue 4].	A7
28	Centre for Reviews and Dissemination (1995): The efficacy of treatments in reducing alcohol consumption: a meta-analysis (Structured abstract). Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness [2012 Issue 4].	A7
29	Centre for Reviews and Dissemination (2004): Efficacy and safety of naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence: a systematic review (Provisional abstract). In: Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness, H. 2012 Issue 4.	A7
30	Centre for Reviews and Dissemination (2006): A systematic review of the effectiveness of naltrexone in the maintenance treatment of opioid and alcohol dependence (Structured abstract). Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness [2012 Issue 4].	A7
31	Centre for Reviews and Dissemination (2008): Acamprosate supports abstinence, Naltrexone prevents excessive drinking: evidence from a meta-analysis with unreported outcomes (Structured abstract). Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness [2012 Issue 4].	A7
32	Centre for Reviews and Dissemination (2008): The efficacy of acamprosate and naltrexone in the treatment of alcohol dependence: a relative benefits analysis of randomized controlled trials (Structured abstract). Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness [2012 Issue 4].	A7
33	Chick, J.(1996): UK Multicentre Study of Naltrexone as Adjunctive Therapy in the Treatment of Alcoholism - Efficacy Results. Proceedings of the Xth World Congress of Psychiatry; 1996; Madrid,-Spain.	NL
34	Chick, J./Anton, R./Checinski, K./Croop, R./Drummond, D.C./Farmer, R./Labriola, D./Marshall, J./Moncrieff, J./Morgan, M.Y./Peters, T./Ritson, B. (2000): A multicentre, randomized,	A3

	double-blind, placebo-controlled trial of naltrexone in the treatment of alcohol dependence or abuse. In: Alcohol and Alcoholism, 35. Jg., H. 6, S. 587-593.	
35	Chick, J. D. (1997): Opioid mechanisms in alcohol dependence and its treatment. Sixth World Congress of Biological Psychiatry, Nice, France. June 22-27, 1997.	A7
36	Colagiuri, B./Morley, K./Boakes, R./Haber, P. (2009): Expectancy in double-blind placebo-controlled trials: an example from alcohol dependence. In: Psychotherapy and psychosomatics, 78. Jg., H. 3, S. 167-171.	A4
37	Croop, R.S./Faulkner, E.B./Labriola, D.F. (1997): The safety profile of naltrexone in the treatment of alcoholism. Results from a multicenter usage study. The Naltrexone Usage Study Group. In: Archives of General Psychiatry, 54. Jg., H. 12, S. 1130-1135.	A5
38	Davidson, D./Swift, R./Fitz, E. (1996): Naltrexone increases the latency to drink alcohol in social drinkers. In: Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 20. Jg., H. 4, S. 732-739.	A6
39	Davidson, D./Palfai, T./Bird, C./Swift, R. (1999): Effects of naltrexone on alcohol self-administration in heavy drinkers. In: Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 23. Jg., H. 2, S. 195-203.	A6
40	Davidson, D./Saha, C./Scifres, S./Fyffe, J./O'Connor, S./Selzer, C. (2004): Naltrexone and brief counseling to reduce heavy drinking in hazardous drinkers. In: Addictive Behaviors, 29. Jg., H. 6, S. 1253-1258.	A1
41	Davidson, D./Wirtz, P.W./Gulliver, S.B./Longabaugh, R. (2007): Naltrexone's suppressant effects on drinking are limited to the first 3 months of treatment. In: Psychopharmacology, 194. Jg., H. 1, S. 1-10.	A4
42	De Sousa, A. (2004): A one-year pragmatic trial of naltrexone vs disulfiram in the treatment of alcohol dependence. In: Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire), 39. Jg., H. 6, S. 528-531.	A5
43	Doggrell, S. A. (2006): Which treatment for alcohol dependence: naltrexone, acamprosate and/or behavioural intervention? Expert Opinion on Pharmacotherapy 7[15], S. 2169-2173.	A3
44	Doty, P./de Wit, H. (1995): Effects of naltrexone pretreatment on the	A1

	subjective and performance effects of ethanol in social drinkers. In: Behavioural Pharmacology, 6. Jg., H. 4, S. 386-394.	
45	Drobes, D.J./Anton, R.F./Thomas, S.E./Voronin, K. (2004): Effects of naltrexone and nalmefene on subjective response to alcohol among non-treatment-seeking alcoholics and social drinkers. In: Alcoholism, clinical and experimental research, 28. Jg., H. 9, S. 1362-1370.	A6
46	DuPont, R.L. & Gold, M.S. 1996. <i>Naltrexone pharmacotherapy for the treatment of alcohol dependence</i> US, Hatherleigh Press, New York, NY, US.	A7
47	Edwards, S.M./Kenna, G.A./Swift, R.M./Leggio, L. (2011): Current and promising pharmacotherapies, and novel research target areas in the treatment of alcohol dependence: A review. In: Current Pharmaceutical Design, 17. Jg., H. 14, S. 1323-1332.	A7
48	Engel, R./Schöchlin, C. (1996): Different strategies of relapse prevention: a meta-analysis of drug efficiency. 8th Congress of the Association of European Psychiatrists. London, UK. 7-12th July, 1996.	A7
49	Falk, D./Wang, X.Q./Liu, L./Fertig, J./Mattson, M./Ryan, M./Johnson, B./Stout, R./Litten, R.Z. (2010): Percentage of subjects with no heavy drinking days: Evaluation as an efficacy endpoint for alcohol clinical trials. In: Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 34. Jg., H. 12, S. 2022-2034.	A5
50	Farren, C.K./Scimeca, M./Wu, R./Malley, S.O. (2009): A double-blind, placebo-controlled study of sertraline with naltrexone for alcohol dependence. In: Drug and alcohol dependence, 99. Jg., H. 1-3, S. 317-321.	A3
51	Feeney, G.F.X./Connor, J.P./Young, R.M./Tucker, J./McPherson, A. (2006): Combined acamprosate and naltrexone, with cognitive behavioural therapy is superior to either medication alone for alcohol abstinence: A single centres' experience with pharmacotherapy. In: Alcohol and Alcoholism, 41. Jg., H. 3, S. 321-327.	A3
52	Feinn, R./Kranzler, H.R. (2005): Does Effect Size in Naltrexone Trials for Alcohol Dependence Differ for Single-Site vs. Multi-Center Studies? In: Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 29. Jg., H. 6, S. 983-988.	A7
53	Florez, G./Garcia-Portilla, P./Alvarez, S./Saiz, P.A./Nogueiras, L./Bobes, J. (2008): Using topiramate or naltrexone for the treatment	A5

	of alcohol-dependent patients. In: Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 32. Jg., H. 7, S. 1251-1259.	
54	Florez, G./Saiz, P.A./Garcia-Portilla, P./Alvarez, S./Nogueiras, L./Bobes, J. (2011): Topiramate for the treatment of alcohol dependence: comparison with naltrexone. In: European Addiction Research, 17. Jg., H. 1, S. 29-36.	A5
55	Froehlich, J./O'Malley, S./Hyytia, P./Davidson, D./Farren, C. (2003): Preclinical and clinical studies on naltrexone: What have they taught each other? In: Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 27. Jg., H. 3, S. 533-539.	A7
56	Galarza, N.J./Diaz Ramirez, D./Guzman, F./Caballero, J.A./Martinez, A.J. (1997): The use of naltrexone to treat ambulatory patients with alcohol dependence. In: Boletin de la Asociacion Medica de Puerto Rico, 89. Jg., H. 10-12, S. 157-160.	A6
57	Garbutt, J.C./Kranzler, H.R./O'Malley, S.S./Gastfriend, D.R./Silverman, B.L./Loewy, J.W./Ehrich, E.W./Pettinati, H.M. (2005): Naltrexone Treatment for Alcohol Dependency. In: JAMA: Journal of the American Medical Association, 294. Jg., H. 8, S. 900.	A7
58	Garbutt, J.C. (2010): Efficacy and tolerability of naltrexone in the management of alcohol dependence. In: Current Pharmaceutical Design, 16. Jg., H. 19, S. 2091-2097.	A7
59	Gastpar, M./Bonnet, U./Boening, J./Mann, K./Schmidt, L.G./Soyka, M./Wetterling, T./Kielstein, V./Labriola, D./Croop, R. (2002): Lack of efficacy of naltrexone in the prevention of alcohol relapse: results from a German multicenter study. In: Journal of Clinical Psychopharmacology, 22. Jg., H. 6, S. 592-598.	A3
60	Ginzburg, H.M. (1985): Naltrexone: Its clinical utility. In: Advances in Alcohol & Substance Abuse, 5. Jg., H. 1-2, S. 83-101.	A7
61	Greenfield, S.F./Pettinati, H.M./O' Malley, S./Randall, P.K./Randall, C.L. (2010): Gender differences in alcohol treatment: An analysis of outcome from the COMBINE study. In: Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 34. Jg., H. 10, S. 1803-1812.	A3
62	Guardia, J./Caso, C./Arias, F./Gual, A./Sanahuja, J./Ramirez, M./Mengual, I./Gonzalvo, B./Segura, L./Trujols, J./Casas, M./Guardia, J./Trujols, J./Casas, M./Caso, C./Arias, F./Gual, A./Sanahuja, J./Ramirez, M./Mengual, I./Gonzalvo, B./Segura, L.	A3

	(2002): A double-blind, placebo-controlled study of naltrexone in the treatment of alcohol-dependence disorder: Results from a multicenter clinical trial. In: Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 26. Jg., H. 9, S. 1381-1387.	
63	Guardia, J./Roncero, C./Galan, J./Gonzalvo, B./Burguete, T./Casas, M. (2011): A double-blind, placebo-controlled, randomized pilot study comparing quetiapine with placebo, associated to naltrexone, in the treatment of alcohol-dependent patients. In: Addictive Behaviors, 36. Jg., H. 3, S. 265-269.	A3
64	Gueorguieva, R./Wu, R./Pittman, B./Cramer, J./Rosenheck, R.A./O'Malley, S.S./Krystal, J.H. (2007): New Insights into the Efficacy of Naltrexone Based on Trajectory-Based Reanalyses of Two Negative Clinical Trials. In: Biological Psychiatry, 61. Jg., H. 11, S. 1290-1295.	A5
65	Heinala, P., Alho, H., Kuoppasalmi, K., Lonnqvist, J. K., Sinclair, D., & Kiiianmaa, K. (1999): Naltrexone in alcoholism treatment: patient efficacy and compliance. 152nd Annual Meeting of the American Psychiatric Association. Washington DC, USA. 15-20th May, 1999.	A7
66	Hernandez-Avila, C.A./Song, C./Kuo, L./Tennen, H./Armeli, S./Kranzler, H.R. (2006): Targeted versus daily naltrexone: Secondary analysis of effects on average daily drinking. In: Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 30. Jg., H. 5, S. 860-865.	A6
67	Hoes, M.J.A.J. (1999): Relapse prevention in alcoholics. A review of acamprosate versus naltrexone. In: Clinical drug investigation, 17. Jg., H. 3, S. 211-216.	A7
68	Huang, M.C./Chen, C.H./Yu, J.M./Chen, C.C. (2005): A double-blind, placebo-controlled study of naltrexone in the treatment of alcohol dependence in Taiwan. In: Addiction Biology, 10. Jg., H. 3, S. 289-292.	A3
69	Huang, X./Huang, X./Peng, H./Mai, G. (2002): Placebo-controlled trial of naltrexone in outpatient treatment of alcohol dependence. In: Chinese Mental Health Journal, 16. Jg., H. 5, S. 302-303.	A3
70	Ait-Daoud, N./ Johnson, B. (2002a): Ondansetron with and without naltrexone as a treatment for biological alcoholism: concepts and updated findings. In: European Neuropsychopharmacology, 12 Suppl	A3

	3, 396. 2002.	
71	Ait-Daoud, N./Johnson, B.A. (2002b): Ondansetron with and without naltrexone as a treatment of biologic alcoholism: Concepts and updated findings. In: Addictive Disorders and their Treatment, 1. Jg., H. 3, S. 75-80.	A3
72	Ait-Daoud, N./Johnson, B.A./Prihoda, T.J./Hargita, I.D. (2001): Combining ondansetron and naltrexone reduces craving among biologically predisposed alcoholics: Preliminary clinical evidence. In: Psychopharmacology, 154. Jg., H. 1, S. 23-27.	A3
73	Johnson, B.A. (2010): Medication treatment of different types of alcoholism. In: The American Journal of Psychiatry, 167. Jg., H. 6, S. 630-639.	A7
74	Kiefer, F./Wiedemann, K. (2002): Aktueller Stand der pharmakotherapeutischen Rückfallprophylaxe bei Alkoholabhängigkeit mit Acamprosat und Naltrexon Acamprosat and naltrexone in relapse prevention of alcoholism: Recent results. In: Nervenheilkunde, 21. Jg., H. 4, S. 183-192.	A7
75	Kiefer, F./Jahn, H./Tarnaske, T./Helwig, H./Briken, P./Holzbach, R./Kaempf, P./Stracke, R./Baehr, M./Naber, D./Wiedemann, K. (2003b): Comparing and combining naltrexone and acamprosat in relapse prevention of alcoholism: A double-blind, placebo-controlled study. In: Archives of General Psychiatry, 60. Jg., H. 1, S. 92-99.	A3
76	Kiefer, F./Jahn, H./Holzbach, R./Briken, P./Stracke, R./Wiedemann, K. (2003a): Die NALCAM-Studie: Wirksamkeit, Verträglichkeit, Outcome The NALCAM-study: Efficacy, tolerability, outcome. In: Sucht: Zeitschrift für Wissenschaft und Praxis, Special Issue: Wilhelm Feuerlein Research Award 2003, 49. Jg., H. 6, S. 342-351.	A3
77	Kiefer, F./Wiedemann, K. (2004): Combined therapy: what does acamprosat and naltrexone combination tell us? In: Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire), 39. Jg., H. 6, S. 542-547.	A7
78	King, A. C., Volpicelli, J. R., Ehrman, R. N., Alterman, A., Watson, N. T., Frazer, A., & O'Brien, C. P. 1995 Effects of naltrexone on alcohol drinking: preliminary findings. NIDA Research Monograph 153,230.	A1

79	Knox, P.C./Donovan, D.M. (1999): Using naltrexone in inpatient alcoholism treatment. In: Journal of Psychoactive Drugs, 31. Jg., H. 4, S. 373-388.	A6
80	Kranzler, H.R./Modesto-Lowe, V./Van Kirk, J. (2000): Naltrexone vs. nefazodone for treatment of alcohol dependence. A placebo-controlled trial. In: Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology, 22. Jg., H. 5, S. 493-503.	A3
81	Kranzler, H.R./Van Kirk, J. (2001): Efficacy of naltrexone and acamprostate for alcoholism treatment: A meta-analysis. In: Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 25. Jg., H. 9, S. 1335-1341.	A7
82	Kranzler, H.R./Tennen, H./Armeli, S./Chan, G./Covault, J./Arias, A./Oncken, C. (2009): Targeted naltrexone for problem drinkers. In: Journal of Clinical Psychopharmacology, 29. Jg., H. 4, S. 350-357.	A1
83	Krystal, J.H./Cramer, J.A./Krol, W.F./Kirk, G.F./Rosenheck, R.A./Veterans Affairs Naltrexone Cooperative Study (2001): Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. In: The New England journal of medicine, 345. Jg., H. 24, S. 1734-1739.	A4
84	Laaksonen, E., Alho, H., & Salaspuro, M. (2004): Supervised disulfiram, naltrexone and acamprostate in the treatment of alcohol dependence: A randomized controlled study. Proceedings of the 66th Annual Scientific Meeting of College on Problems of Drug Dependence; 2004 June 12-17; San Juan, Puerto Rico.	NL
85	Laaksonen, E./Lahti, J./Sinclair, J.D./Heinala, P./Alho, H. (2011): Predictors for the efficacy of naltrexone treatment in alcohol dependence: Sweet preference. In: Alcohol and Alcoholism, 46. Jg., H. 3, S. 308-311.	A6
86	Landabaso, M. A., Iraurgi, I., Sanz, J., Fernandez, B., Ruiz de Apodaka, J., Jimenez-Lerma, J. M., Calle, R., Araluce, K., & Gutierrez-Fraile, M. (1997): Naltrexone plus aversive in refractory alcoholics to treatment. Naltrexona mas aversivo en alcoholicos refractarios a tratamiento. Psiquiatria Biologica 4[1], 5-8.	A3
87	Landabaso, M.A./Iraurgi, I./Sanz, J./Calle, R./Ruiz de Apodaka, J./Jimenez-Lerma, J.M./Gutierrez-Fraile, M. (1999): Naltrexone in the treatment of alcoholism. Two-year follow up results. In: European	A3

	Journal of Psychiatry, 13. Jg., H. 2, S. 97-105.	
88	Latt, N.C./Jurd, S./Houseman, J./Wutzke, S.E. (2002): Naltrexone in alcohol dependence: a randomised controlled trial of effectiveness in a standard clinical setting. In: The Medical journal of Australia, 176. Jg., H. 11, S. 530-534.	A3
89	Lee, A., Tan, S., Lim, D., Winslow, R. M., Wong, K. E., Allen, J., Hall, W., & Parker, G. (2001): Naltrexone in the treatment of male alcoholics - an effectiveness study in Singapore. Drug and Alcohol Review 20[2], 193-199. 2001.	A4
90	Leeman, R.F./Palmer, R.S./Corbin, W.R./Romano, D.M./Meandzija, B./O'Malley, S.S. (2008): A pilot study of naltrexone and BASICS for heavy drinking young adults. In: Addictive Behaviors, 33. Jg., H. 8, S. 1048-1054.	A5
91	Lerner, A./Sigal, M./Bacalu, A./Shiff, R. (1992): A naltrexone double blind placebo controlled study in Israel. In: Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences, 29. Jg., H. 1, S. 36-43.	A1
92	Lieb, B./Rosien, M./Bonnet, U./Scherbaum, N. (2008): Alkoholbezogene Stoerungen im Alter--Aktueller Stand zu Diagnostik und Therapie Unhealthy alcohol use in the elderly--Current screening and treatment strategies. In: Fortschritte der Neurologie, Psychiatrie, 76. Jg., H. 2, S. 75-85.	A7
93	Lobmaier, P.P./Kunoe, N./Waal, H. (2010): Treatment research in prison: Problems and solutions in a randomized trial. In: Addiction Research & Theory, 18. Jg., H. 1, S. 1-13.	A1
94	Mann, K. (2004): Pharmacotherapy of alcohol dependence: a review of the clinical data. In: CNS Drugs, 18. Jg., H. 8, S. 485-504.	A7
95	Mann, K./Kiefer, F./Smolka, M./Gann, H./Wellek, S./Heinz, A./PREDICT Study Research Team (2009): Searching for responders to acamprosate and naltrexone in alcoholism treatment: rationale and design of the PREDICT study. In: Alcoholism, clinical and experimental research, 33. Jg., H. 4, S. 674-683.	A4
96	Martinotti, G./Di Nicola, M./Romanelli, R./Andreoli, S./Pozzi, G./Moroni, N./Janiri, L. (2007): High and low dosage oxcarbazepine versus naltrexone for the prevention of relapse in alcohol-dependent	A5

	patients. In: Human psychopharmacology, 22. Jg., H. 3, S. 149-156.	
97	Martinotti, G./Nicola, M.D./Giannantonio, M.D./Janiri, L. (2009): Aripiprazole in the treatment of patients with alcohol dependence: A double-blind, comparison trial vs. naltrexone. In: Journal of Psychopharmacology, 23. Jg., H. 2, S. 123-129.	A3
98	Martinotti, G./Di Nicola, M./Tedeschi, D./Andreoli, S./Reina, D./Pomponi, M./Mazza, M./Romanelli, R./Moroni, N./De Filippis, R./Di Giannantonio, M./Pozzi, G./Bria, P./Janiri, L. (2010): Pregabalin versus naltrexone in alcohol dependence: A randomised, double-blind, comparison trial. In: Journal of Psychopharmacology, 24. Jg., H. 9, S. 1367-1374.	A3
99	Mason, B.J. (2003): Acamprosate and naltrexone treatment for alcohol dependence: An evidence-based risk-benefits assessment. In: European Neuropsychopharmacology, 13. Jg., H. 6, S. 469-475.	A7
100	Mason, B.J. (2005): Rationale for combining acamprosate and naltrexone for treating alcohol dependence. In: Journal of studies on alcohol, 66. Jg., H. SUPPL. 15, S. 148-156.	A7
101	McCaul, M.E./Wand, G.S./Eissenberg, T./Rohde, C.A./Cheskin, L.J. (2000): Naltrexone alters subjective and psychomotor responses to alcohol in heavy drinking subjects. In: Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology, 22. Jg., H. 5, S. 480-492.	A6
102	Modesto-Lowe, V./Van Kirk, J. (2002): Clinical uses of naltrexone: A review of the evidence. In: Experimental and Clinical Psychopharmacology, 10. Jg., H. 3, S. 213-227.	A7
103	Monterosso, J.R./Flannery, B.A./Pettinati, H.M./Oslin, D.W./Rukstalis, M./O'Brien, C.P./Volpicelli, J.R. (2001): Predicting treatment response to naltrexone: the influence of craving and family history. In: The American journal on addictions / American Academy of Psychiatrists in Alcoholism and Addictions, 10. Jg., H. 3, S. 258-268.	A3
104	Monti, P.M./Rohsenow, D.J./Hutchison, K.E./Swift, R.M./Mueller, T.I./Colby, S.M./Brown, R.A./Gulliver, S.B./Gordon, A./Abrams, D.B. (1999): Naltrexone's effect on cue-elicited craving among alcoholics in treatment. In: Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 23. Jg., H. 8, S. 1386-1394.	A3

105	Monti, P.M./Rohsenow, D.J./Swift, R.M./Gulliver, S.B./Colby, S.M./Mueller, T.I./Brown, R.A./Gordon, A./Abrams, D.B./Niaura, R.S./Asher, M.K. (2001): Naltrexone and cue exposure with coping and communication skills training for alcoholics: treatment process and 1-year outcomes. In: Alcoholism, clinical and experimental research, 25. Jg., H. 11, S. 1634-1647.	A3
106	Morgan, M. (1996): UK Multicentre Study of Naltrexone as Adjunctive Therapy in the Treatment of Alcoholism - Safety Results. Xth World Congress of Psychiatry, Madrid, Spain.23rd-28th August, 1996	NL
107	Morley, K.C./Teesson, M./Reid, S.C./Sannibale, C./Thomson, C./Phung, N./Weltman, M./Bell, J.R./Richardson, K./Haber, P.S. (2006): Naltrexone versus acamprosate in the treatment of alcohol dependence: A multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. In: Addiction, 101. Jg., H. 10, S. 1451-1462.	A3
108	Morley, K.C./Teesson, M./Sannibale, C./Haber, P.S. (2009): Sample bias from different recruitment strategies in a randomised controlled trial for alcohol dependence. In: Drug and Alcohol Review, 28. Jg., H. 3, S. 222-229.	A4
109	Mujoomdar, M./Spry, C. (2009): Naltrexone for the treatment of alcohol dependence: a review of the clinical and cost-effectiveness (Structured abstract). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).	A7
110	O'Brien, C./Cornish, J.W. (2006): Naltrexone for probationers and parolees. In: Journal of Substance Abuse Treatment, 31. Jg., H. 2, S. 107-111.	A7
111	O'Brien, C.P./Volpicelli, L.A./Volpicelli, J.R. (1996): Naltrexone in the treatment of alcoholism: A clinical review. In: Alcohol, 13. Jg., H. 1, S. 35-39.	A7
112	O'Malley, S.S./Jaffe, A.J./Chang, G./Schottenfeld, R.S./Meyer, R.E./Rounsaville, B. (1992): Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence. A controlled study. In: Archives of General Psychiatry, 49. Jg., H. 11, S. 881-887.	A3
113	O'Malley, S.S./Croop, R.S./Wroblewski, J.M./Labriola, D.F. (1995): Naltrexone in the treatment of alcohol dependence: A combined analysis of two trials. In: Psychiatric Annals, 25. Jg., H. 11, S. 681-	A5

	688.	
114	O'Malley, S.S./Jaffe, A.J./Rode, S./Rounsaville, B.J. (1996a): Experience of a "slip" among alcoholics treated with naltrexone or placebo. In: The American Journal of Psychiatry, 153. Jg., H. 2, S. 281-283.	A4
115	O'Malley, S.S./Jaffe, A.J./Chang, G./Rode, S./Schottenfeld, R./Meyer, R.E./Rounsaville, B. (1996b): Six-month follow-up of naltrexone and psychotherapy for alcohol dependence. In: Archives of General Psychiatry, 53. Jg., H. 3, S. 217-224.	A3
116	O'Malley, S.S./Krishnan-Sarin, S./Farren, C./Sinha, R./Kreek, M.J. (2002): Naltrexone decreases craving and alcohol self-administration in alcohol-dependent subjects and activates the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. In: Psychopharmacology, 160. Jg., H. 1, S. 19-29.	A6
117	Oncken, C./Van Kirk, J./Kranzler, H.R. (2001): Adverse effects of oral naltrexone: Analysis of data from two clinical trials. In: Psychopharmacology, 154. Jg., H. 4, S. 397-402.	A5
118	Oslin, D./Liberto, J.G./O'Brien, J./Krois, S./Norbeck, J. (1997): Naltrexone as an adjunctive treatment for older patients with alcohol dependence. In: American Journal of Geriatric Psychiatry, 5. Jg., H. 4, S. 324-332.	A3
119	Oslin, D.W./Lynch, K.G./Pettinati, H.M./Kampman, K.M./Gariti, P./Gelfand, L./Ten Have, T./Wortman, S./Dundon, W./Dackis, C./Volpicelli, J.R./O'Brien, C.P. (2008): A placebo-controlled randomized clinical trial of naltrexone in the context of different levels of psychosocial intervention. In: Alcoholism, clinical and experimental research, 32. Jg., H. 7, S. 1299-1308.	A3
120	Palfai, T./Davidson, D./Swift, R. (1999): Influence of naltrexone on cue-elicited craving among hazardous drinkers: The moderational role of positive outcome expectancies. In: Experimental and Clinical Psychopharmacology, 7. Jg., H. 3, S. 266-273.	A6
121	Petrov, I./Krogh, J./Nordentoft, M. (2011): Metaanalyse af farmakologisk alkoholmisbrugsbehandling med acamprosat, naltrexon og disulfiram [Meta-analysis of pharmacological therapy with acamprostate, naltrexone, and disulfiram--a systematic review]. In: Ugeskrift for	A7

	laeger, 173. Jg., H. 48, S. 3103-3109.	
122	Pettinati, H.M./O'Brien, C.P./Rabinowitz, A.R./Wortman, S.M./Oslin, D.W./Kampman, K.M./Dackis, C.A. (2006): The Status of Naltrexone in the Treatment of Alcohol Dependence: Specific Effects on Heavy Drinking. In: Journal of Clinical Psychopharmacology, 26. Jg., H. 6, S. 610-625.	A7
123	Ponce, G./Sanchez-Garcia, J./Rubio, G./Rodriguez-Jimenez, R./Jimenez-Arriero, M.A./Palomo, T. (2005): Eficacia de la naltrexona en el tratamiento de mujeres con trastorno por dependencia del alcohol Efficacy of naltrexone in the treatment of alcohol dependence disorder in women. In: Actas espanolas de psiquiatria, 33. Jg., H. 1, S. 13-18.	A5
124	Ray, L.A./Chin, P.F./Miotto, K. (2010a): Naltrexone for the treatment of alcoholism: clinical findings, mechanisms of action, and pharmacogenetics. In: CNS & neurological disorders drug targets, 9. Jg., H. 1, S. 13-22.	A7
125	Ray, L.A./Krull, J.L./Leggio, L. (2010b): The Effects of Naltrexone Among Alcohol Non-Abstainers: Results from the COMBINE Study. In: Frontiers in psychiatry / Frontiers Research Foundation, 1. Jg., S. 26.	A3
126	Ray, L.A./Oslin, D.W. (2009): Naltrexone for the treatment of alcohol dependence among African Americans: Results from the COMBINE Study. In: Drug and alcohol dependence, 105. Jg., H. 3, S. 256-258.	A3
127	Richardson, K./Baillie, A./Reid, S./Morley, K./Teesson, M./Sannibale, C./Weltman, M./Haber, P. (2008): Do acamprostate or naltrexone have an effect on daily drinking by reducing craving for alcohol? In: Addiction, 103. Jg., H. 6, S. 953-959.	A6
128	Robinson, C.P. (1985): Naltrexone hydrochloride. In: Drugs of Today, 21. Jg., H. 6, S. 257-276.	A7
129	Rösner, S./Leucht, S./Lehert, P./Soyka, M. (2008): Acamprostate supports abstinence, Naltrexone prevents excessive drinking: Evidence from a meta-analysis with unreported outcomes. In: Journal of Psychopharmacology, 22. Jg., H. 1, S. 11-23.	A7

130	Rösner, S./Hackl-Herrwerth, A./Leucht, S./Vecchi, S./Srisurapanont, M./Soyka, M./Vecchi, S. (2010): Opioid antagonists for alcohol dependence. In: Cochrane database of systematic reviews (Online), 12. Jg., S. 001867.	A7
131	Rohsenow, D.J./Monti, P.M./Hutchison, K.E./Swift, R.M./Colby, S.M./Kaplan, G.B. (2000): Naltrexone's effects on reactivity to alcohol cues among alcoholic men. In: Journal of abnormal psychology, 109. Jg., H. 4, S. 738-742.	A6
132	Rohsenow, D.J. (2004): What place does naltrexone have in the treatment of alcoholism? In: CNS Drugs, 18. Jg., H. 9, S. 547-560.	A7
133	Romach, M.K./Sellers, E.M./Somer, G.R./Landry, M./Cunningham, G.M./Jovey, R.D./McKay, C./Boislard, J./Mercier, C./Pepin, J.M./Perreault, J./Lemire, E./Baker, R.P./Campbell, W./Ryan, D. (2002): Naltrexone in the treatment of alcohol dependence: a Canadian trial. In: The Canadian journal of clinical pharmacology = Journal canadien de pharmacologie clinique, 9. Jg., H. 3, S. 130-136.	A5
134	Roozen, H.G./de Waart, R./van den Brink, W. (2007): Efficacy and tolerability of naltrexone in the treatment of alcohol dependence: Oral versus injectable delivery. In: European Addiction Research, 13. Jg., H. 4, S. 201-206.	A7
135	Rubio, G./Jimenez-Arriero, M.A./Ponce, G./Palomo, T. (2001): Naltrexone versus acamprosate: One year follow-up of alcohol dependence treatment. In: Alcohol and Alcoholism, 36. Jg., H. 5, S. 419-425.	A5
136	Rubio, G./Ponce, G./Manzanares, J. (2002): Naltrexone for alcohol dependence. In: The New England journal of medicine, 346. Jg., H. 17, S. 1329-1330.	A7
137	Rybakowski, J. K., Volpicelli, J. R., & Ziolkowski, M. (1999): Drinking relapse in male alcoholics during treatment with naltrexone, lithium or carbamazepine. 152nd Annual Meeting of the American Psychiatric Association. Washington DC, USA. 15-20th May, 1999.	A7
138	Rybakowski, J. K., Araszkievicz, A., & Ziolkowski, M. (2000): Naltrexone and antidepressant tianeptine with two kinds of psychotherapy for relapse prevention in male alcoholics. 39th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology. 2000; Dec 10-14; San Juan; Puerto Rico.	A7

139	Schechter, A. (1975): Clinical use of naltrexone (EN 1639 A): Pt II. Experience with the first 50 patients in a New York City treatment clinic. In: The American Journal of Drug and Alcohol Abuse, 2. Jg., H. 3-4, S. 433-442.	A1
140	Schmitt-Hoenl, B. (2006): Alkoholabhaengigkeit: Verhaltenstherapie so effektiv wie Naltrexon Behavioral therapy is just as effective as naltrexone therapy in alcohol dependence. In: Psychopharmakotherapie, 13. Jg., H. 6, S. 270-271.	A7
141	Setiawan, E./Pihl, R.O./Cox, S.M.L./Gianoulakis, C./Palmour, R.M./Benkelfat, C./Leyton, M./Pihl, R.O. (2011): The effect of naltrexone on alcohol's stimulant properties and self-administration behavior in social drinkers: Influence of gender and genotype. In: Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 35. Jg., H. 6, S. 1134-1141.	A6
142	Siebenand, S. (2006): Naltrexon soll Alkoholentwoehung erleichtern Naltrexone makes alcohol abstinence easier. In: Pharmazeutische Zeitung, 151. Jg., H. 17, S. 28.	A7
143	Snyder, J.L./Bowers, T.G. (2008): The efficacy of acamprosate and naltrexone in the treatment of alcohol dependence: A relative benefits analysis of randomized controlled trials. In: The American Journal of Drug and Alcohol Abuse, 34. Jg., H. 4, S. 449-461.	A7
144	Soyka, M. (1995): Experience with Naltrexone and Psychotherapy in Treating Alcoholism in Europe CONFERENCE ABSTRACT. 8th European College of Neuropsychopharmacology Congress.Venice, Italy.30th September - 4th October, 1995.	A7
145	Soyka, M./Rosner, S. (2010): Emerging drugs to treat alcoholism. In: Expert opinion on emerging drugs, 15. Jg., H. 4, S. 695-711.	A7
146	Spanagel, R./Kiefer, F. (2008): Drugs for relapse prevention of alcoholism: ten years of progress. In: Trends in Pharmacological Sciences, 29. Jg., H. 3, S. 109-115.	A7
147	Srisurapanont, M./Jaruraisin, N. (2005): Naltrexone for the treatment of alcoholism: a meta-analysis of randomized controlled trials. In: The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP), 8. Jg., H. 2, S. 267-280.	A7

148	Streeton, C./Whelan, G. (2001): Naltrexone, a relapse prevention maintenance treatment of alcohol dependence: A meta-analysis of randomized controlled trials. In: Alcohol and Alcoholism, 36. Jg., H. 6, S. 544-552.	A7
149	Svestka, J. (2004): Naltrexone in the treatment of alcohol dependence: NALTREXON V LECBE ZAVISLOSTI NA ALKOHOLU. Psychiatrie 8[2], 109-116.	A7
150	Swift, R./Oslin, D.W./Alexander, M./Forman, R. (2011): Adherence monitoring in naltrexone pharmacotherapy trials: A systematic review. In: Journal of Studies on Alcohol and Drugs, 72. Jg., H. 6, S. 1012-1018.	A7
151	Swift, R.M./Duncan, D./Nirenberg, T./Femino, J. (1998): Alcoholic patients' experience and attitudes on pharmacotherapy for alcoholism. In: Journal of Addictive Diseases, 17. Jg., H. 3, S. 35-47.	A5
152	Tidey, J.W./Monti, P.M./Rohsenow, D.J./Gwaltney, C.J./Miranda Jr, R./McGeary, J.E./MacKillop, J./Swift, R.M./Abrams, D.B./Shiffman, S./Paty, J.A. (2008): Moderators of naltrexone's effects on drinking, urge, and alcohol effects in non-treatment-seeking heavy drinkers in the natural environment. In: Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 32. Jg., H. 1, S. 58-66.	A6
153	Tucker, T./Ritter, A./Maher, C./Jackson, H. (2004): A randomized control trial of group counseling in a naltrexone treatment program. In: Journal of Substance Abuse Treatment, 27. Jg., H. 4, S. 277-288.	A1
154	Unterwald, E.M. (2008): Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. In: Journal of Addiction Medicine, 2. Jg., H. 3, S. 121-127.	A7
155	Volpicelli, J.R./Alterman, A.I./Hayashida, M./O'Brien, C.P. (1992): Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. In: Archives of General Psychiatry, 49. Jg., H. 11, S. 876-880.	A3
156	Volpicelli, J.R./Watson, N.T./King, A.C./Sherman, C.E. (1995b): Effect of naltrexone on alcohol "high" in alcoholics. In: The American Journal of Psychiatry, 152. Jg., H. 4, S. 613-615.	A4
157	Volpicelli, J.R./Clay, K.L./Watson, N.T./O'Brien, C.P. (1995a): Naltrexone in the treatment of alcoholism: Predicting response to naltrexone. In: Journal of Clinical Psychiatry, 56. Jg., H. 9, S. 39-44.	A4

158	Weiss, R.D./O'Malley, S.S./Hosking, J.D./LoCastro, J.S./Swift, R. (2008): Do patients with alcohol dependence respond to placebo? Results from the COMBINE study. In: Journal of Studies on Alcohol and Drugs, 69. Jg., H. 6, S. 878-884.	A3
159	Whelan, G. (1997): Will naltrexone measure up as a relapse prevention agent in alcohol dependent individuals? Proceedings of the Autumn School of Studies on Alcohol and Drugs , 17-20. Ref Type: Generic	A7
160	Zador, D.A./ Adams, M./ Curry K.H. (1999): Clinical experience with naltrexone maintenance in a hospital drug and alcohol outpatient setting. Anonymous. Australia. In: The Medical journal of Australia, 171.Jg., H. 9, S. 501	A1
161	Ziolkowski, M./ Rybakowski, J./ Kosmowski, W./ Volpicelli, J. R. (1998): PSYCHOLOGICAL AND CLINICAL FACTORS PREDICTING ALCOHOL ABSTINENCE DURING 16-WEEKS TREATMENT WITH NALTREXONE. 9th Congress of the Association of European Psychiatrists.Copenhagen, Denmark.20-24th September 1998.	A7
162	Ziolkowski, M. & Rybakowski, J. K. (2000): Alcohol relapse prevention: pharmacoeconomics of naltrexone versus tianeptine. 52nd Institute on Psychiatric Services; 2000 October 25-29th; Philadelphia, PA, USA.	A7
	Publikation Recherche: 15.06.2014	
163	Agosti, V./Nunes, E.V./O'Shea, D. (2012): Do manualized psychosocial interventions help reduce relapse among alcohol-dependent adults treated with naltrexone or placebo? A meta-analysis. In: American Journal on Addictions, 21. Jg., H. 6, S. 501-507.	A7
164	Alho, H. (2012a): Novel therapeutic approach for alcohol dependence: Pharmacological evidence supporting the reduced drinking concept. In: Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 36. Jg., S. 18.	A7
165	Alho, H. (2012b): Pharmacotherapy studies to reduce alcohol consumption in alcohol dependent patients. In: Sucht, 58. Jg., S. 86.	A7
166	Anton, R., Baros, A., Latham, P., Randall, P., Stewart, S., & Vergne, D. (2011a): Naltrexone plus aripiprazole compared to naltrexone	A4

	alone and placebo in the treatment of alcohol dependence - a double blind pilot study [abstract]. <i>Neuropsychopharmacology</i> , 234. 2011	
167	Aubin, H.J./Daepfen, J.B. (2013): Emerging pharmacotherapies for alcohol dependence: a systematic review focusing on reduction in consumption. In: <i>Drug and Alcohol Dependence</i> , 133. Jg., H. 1, S. 15-29.	A7
168	Bell, R.L./Franklin, K.M./Hauser, S.R./Zhou, F.C. (2012): Introduction to the special issue "Pharmacotherapies for the treatment of alcohol abuse and dependence" and a summary of patents targeting other neurotransmitter systems. In: <i>Recent Patents on CNS Drug Discovery</i> , 7. Jg., H. 2, S. 93-112	A7
169	Berner, M.M./Wahl, S./Brueck, R./Frick, K./Smolka, R./Haug, M./Hoffmann, S./Reinhard, I./Lemenager, T./Gann, H./Batra, A./Mann, K./Altendorf, K./Bajinski, C./Bergtholdt, D./Diehl, A./Ebert, D./Friederich, H.M./Go, C./Gruschka, P./Gunzler, C./Harter, M./Hagenbuch, F./Haider, C./Heinz, A./Hermann, D./Hintz, T./Iglesias, P./Jaehne, A./Karl, B./Kaspar, P./Kief, S./Kiefer, F./Kirchner, B./Klein, O./Kluge, M./Kramer, R./Kriston, L./Kumlehn, A./Lange, K./Langosch, J./Loessl, B./Merkel, S./Nakovics, H./Olbrich, H./Ower, N./Pantel, J./Reber, U./Richter, B./Ridinger, M./Rockenbach, C./Rohr, B./Salize, H.J./Schroder, J./Schumann, G./Smolka, M./Sommer, G./Stamm, K./Schultz, A./Vollstadt-Klein, S./Wehling, M./Wellek, S./Wernz, F./Wodarz, N./Wohler, N./Zimmer, A./Zimmermann, U. (2014): The Place of Additional Individual Psychotherapy in the Treatment of Alcoholism: A Randomized Controlled Study in Nonresponders to Anticraving Medication-Results of the PREDICT Study. In: <i>Alcoholism: Clinical and Experimental Research</i> , 38. Jg., H. 4, S. 1118-1125.	A4
170	Bujarski, S./O'Malley, S.S./Lunny, K./Ray, L.A. (2012b): The Effects of Drinking Goal on Treatment Outcome for Alcoholism. In: <i>Journal of Consulting and Clinical Psychology</i> , 81. Jg., H. 1, S. 13-22	A3
171	Bujarski, S./MacKillop, J./Ray, L.A. (2012a): Understanding naltrexone mechanism of action and pharmacogenetics in Asian Americans via behavioral economics: a preliminary study. In: <i>Experimental and Clinical Psychopharmacology</i> , 20. Jg., H. 3, S. 181-190.	A6
172	Centre for Reviews and Dissemination (2011): Medical treatment of alcohol dependence: a systematic review (Structured abstract).	A7

	Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness [2014 Issue 2]	
173	Centre for Reviews and Dissemination (2012): Do manualized psychosocial interventions help reduce relapse among alcohol-dependent adults treated with naltrexone or placebo? A meta-analysis (Provisional abstract). In: Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness, H. 2014 Issue 2.	A7
174	Centre for Reviews and Dissemination (2013b): Meta-analysis of naltrexone and acamprosate for treating alcohol use disorders: when are these medications most helpful? (Structured abstract). Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness [2014 Issue 2].	A7
175	Centre for Reviews and Dissemination (2013a): Naltrexone (50 mg) plus psychotherapy in alcohol-dependent patients: a meta-analysis of randomized controlled trials (Provisional abstract). In: Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness, H. 2014 Issue 2.	A7
176	Chen, J./Johnson, B.A./Wang, X.-Q./O'Quigley, J./Isaac, M./Zhang, D./Liu, L. (2012): Trajectory Analyses in Alcohol Treatment Research. In: Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 36. Jg., H. 8, S. 1442-1448.	A5
177	Clapp, P. (2012): Current progress in pharmacologic treatment strategies for alcohol dependence. In: Expert Review of Clinical Pharmacology, 5. Jg., H. 4, S. 427-435.	A7
178	Collins, S.E./Saxon, A.J./Duncan, M.H./Smart, B.F./Merrill, J.O./Malone, D.K./Jackson, T.R./Clifasefi, S.L./Joesch, J./Ries, R.K. (2014): Harm reduction with pharmacotherapy for homeless people with alcohol dependence: Protocol for a randomized controlled trial. In: Contemporary Clinical Trials, 38. Jg., H. 2, S. 221-234.	A3
179	Corbin, W.R./Scott, C./Leeman, R.F./Fucito, L.M./Toll, B.A./O'Malley, S.S. (2013): Early subjective response and acquired tolerance as predictors of alcohol use and related problems in a clinical sample. In: Alcoholism, clinical and experimental research, 37. Jg., H. 3, S. 490-497.	A1
180	Del Re, A.C./Maisel, N./Blodgett, J./Finney, J. (2013a): The declining efficacy of naltrexone pharmacotherapy for alcohol use disorders over time: a multivariate meta-analysis. In: Alcoholism, clinical and experimental research, 37. Jg., H. 6, S. 1064-1068.	A7

181	Del Re, A.C./Maisel, N./Blodgett, J.C./Wilbourne, P./Finney, J.W. (2013b): Placebo group improvement in trials of pharmacotherapies for alcohol use disorders: A multivariate meta-analysis examining change over time. In: Journal of Clinical Psychopharmacology, 33. Jg., H. 5, S. 649-657.	A7
182	Franck, J./Jayaram-Lindström, N. (2013): Pharmacotherapy for alcohol dependence: status of current treatments. In: Current opinion in neurobiology, 23. Jg., H. 4, S. 692-699.	A7
183	Garbutt, J.C./Kampov-Polevoy, A./Kalka-Juhl, L./Gillen, C./Gallop, R. (2013): Sweet-liking and high craving for alcohol predict response to naltrexone in alcohol dependence: A randomized, placebo-controlled trial. In: Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 37. Jg., S. 18.	A7
184	Garbutt, J.C./Greenblatt, A.M./West, S.L./Morgan, L.C./Kampov-Polevoy, A./Jordan, H.S./Bobashev, G.V. (2014): Clinical and Biological Moderators of Response to Naltrexone in Alcohol Dependence: A Systematic Review of the Evidence. In: Addiction (Abingdon, England),	A7
185	Gueorguieva, R./Wu, R./Krystal, J.H./Donovan, D./O'Malley, S.S. (2013): Temporal patterns of adherence to medications and behavioral treatment and their relationship to patient characteristics and treatment response. In: Addictive Behaviors, 38. Jg., H. 5, S. 2119-2127.	A3
186	Hulse, G.K. (2013): Improving clinical outcomes for naltrexone as a management of problem alcohol use. In: British Journal of Clinical Pharmacology, 76. Jg., H. 5, S. 632-641.	A7
187	Jarosz, J., Miernik, K., Wachal, M., & Walczak, J. (2011) Clinical effectiveness analysis of naltrexone versus acamprosate and PLACEBO in alcohol dependent patients treated with psychotherapy [conference abstract]. Value in health [abstracts from the 16th annual international meeting of the international society for pharmacoconomics and outcomes research, ISPOR 2011 baltimore, MD united states.21-25 may 2011]. 2011.	A7
188	Jarosz, J./Miernik, K./Wachal, M./Walczak, J./Krumpl, G. (2013): Naltrexone (50 mg) plus psychotherapy in alcohol-dependent patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. In: The American Journal of Drug and Alcohol Abuse, 39. Jg., H. 3, S. 144-	A7

	160.	
189	Jonas, D.E./Amick, H.R./Feltner, C./Bobashev, G./Thomas, K./Wines, R./Kim, M.M./Shanahan, E./Gass, C.E./Rowe, C.J./Garbutt, J.C. (2014): Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis. In: JAMA : the journal of the American Medical Association, 311. Jg., H. 18, S. 1889-1900.	A7
190	Kruse, M.I./Radnovich, A.J./Kalapatapu, R.K./Mehdiyou, N./Chambers, R.A./Davidson, D. (2012): Effects of alcohol availability, access to alcohol, and naltrexone on self-reported craving and patterns of drinking in response to an alcohol-cue availability procedure. In: Journal of Studies on Alcohol and Drugs, 73. Jg., H. 2, S. 205-215.	A6
191	Kuerbis, A./Sacco, P. (2013): A review of existing treatments for substance abuse among the elderly and recommendations for future directions. In: Substance abuse : research and treatment, 7. Jg., S. 13-37.	A7
192	Laaksonen, E./Vuoristo-Mylly, S./Koski-Jannes, A./Alho, H. (2013): Combining medical treatment and CBT in treating alcohol-dependent patients: Effects on life quality and general well-being. In: Alcohol and Alcoholism, 48. Jg., H. 6, S. 687-693.	A5
193	Lee, M.R./Leggio, L. (2014): Combined pharmacotherapies for the management of alcoholism: Rationale and evidence to date. In: CNS Drugs, 28. Jg., H. 2, S. 107-119.	A7
194	Litten, R.Z./Castle, I.J./Falk, D./Ryan, M./Fertig, J./Chen, C.M./Yi, H.Y. (2013): The placebo effect in clinical trials for alcohol dependence: an exploratory analysis of 51 naltrexone and acamprosate studies. In: Alcoholism, clinical and experimental research, 37. Jg., H. 12, S. 2128-2137.	A7
195	Müller, C.A./Geisel, O./Banas, R./Heinz, A. (2014): Current pharmacological treatment approaches for alcohol dependence. In: Expert Opinion on Pharmacotherapy, 15. Jg., H. 4, S. 471-481.	A7
196	Maisel, N.C./Blodgett, J.C./Wilbourne, P.L./Humphreys, K./Finney, J.W. (2012): Meta-analysis of naltrexone and acamprosate for treating alcohol use disorders: when are these medications most helpful? In: Addiction (Abingdon, England), 108. Jg., H. 2, S. 275-293.	A7

197	Mann, K./Lemenager, T./Hoffmann, S./Reinhard, I./Hermann, D./Batra, A./Berner, M./Wodarz, N./Heinz, A./Smolka, M.N./Zimmermann, U.S./Wellek, S./Kiefer, F./Anton, R.F./PREDICT Study Team (2013): Results of a double-blind, placebo-controlled pharmacotherapy trial in alcoholism conducted in Germany and comparison with the US COMBINE study. In: <i>Addiction Biology</i> , 18. Jg., H. 6, S. 937-946.	A4
198	Miller, P.M./Book, S.W./Stewart, S.H. (2011): Medical treatment of alcohol dependence: A systematic review. In: <i>International Journal of Psychiatry in Medicine</i> , 42. Jg., H. 3, S. 227-266.	A7
199	Niciu, M.J./Arias, A.J. (2013): Targeted opioid receptor antagonists in the treatment of alcohol use disorders. In: <i>CNS Drugs</i> , 27. Jg., H. 10, S. 777-787.	A7
200	Pichon Riviere, A., Augustovski, F., Cernadas, C., Ferrante, D., Regueiro, A., & Garcia Marti, S. Naltrexone in alcoholism treatment (Structured abstract). Ciudad de Buenos Aires: Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS) .	NL
201	Robinson, S./Meeks, T.W./Geniza, C. (2014): Medication for alcohol use disorder which agents work best? In: <i>Current Psychiatry</i> , 13. Jg., H. 1, S. 23-32.	A7
202	Schaumberg, K./Kuerbis, A./Morgenstern, J./Muench, F. (2013): Attributions of change and self-efficacy in a randomized controlled trial of medication and psychotherapy for problem drinking. In: <i>Behavior therapy</i> , 44. Jg., H. 1, S. 88-99.	A3
203	Soyka, M. (2011): Pharmakotherapie der Alkoholabhängigkeit Pharmacotherapy of alcohol dependence. In: <i>Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie</i> , 162. Jg., H. 7, S. 268-277.	A7
204	Soyka, M. (2013): Review: In alcohol use disorders, acamprosate is more effective for inducing abstinence while naltrexone is more effective for reducing heavy drinking and craving. In: <i>Evidence-based mental health</i> , 16. Jg., H. 3, S. 71.	A7
205	Spanagel, R./Vengeliene, V. (2013): New pharmacological treatment strategies for relapse prevention. In: <i>Current topics in behavioral neurosciences</i> , 13. Jg., S. 583-609.	A7
206	Van Amsterdam, J./van den Brink, W. (2013): Reduced-risk drinking as a viable treatment goal in problematic alcohol use and alcohol	A7

	dependence. In: Journal of Psychopharmacology, 27. Jg., H. 11, S. 987-997.	
207	Walczak, J./Jarosz, J./Miernik, K./Wchal, M./Krumpl, G. (2013): Naltrexone significantly reduces percentage of drinking days, number of drinks per drinking days and alcohol craving-results of the meta-analysis. In: Alcohol and Alcoholism, 48. Jg., S. 46.	A7
208	Zindel, L.R./Kranzler, H.R. (2014): Pharmacotherapy of alcohol use disorders: seventy-five years of progress. In: Journal of studies on alcohol and drugs.Supplement, 75 Suppl 17. Jg., S. 79-88.	A7

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nalmefen

Zitat Nr.	Studienregistereintrag	Ausschlussgrund
1	NCT01969617.9-4-2014 Effects of Nalmefene After Single Dose on the Blood Oxygen Level Dependent (BOLD) fMRI Signal in the Ventral Striatum to Reward Responding in the Monetary Incentive Delay Task (MIDT), in Non-treatment Seeking Subjects With Alcohol Dependence Following Alcohol Challenge. ClinicalTrials.gov . 9-4-2014.	A6
2	NCT00000437.21-7-2010 Tobacco Dependence in Alcoholism Treatment (Nicotine Patch/Naltrexone). ClinicalTrials.gov . 21-7-2010.	A1
3	NCT00000450.21-7-2010 Naltrexone Maintenance Treatment of Alcoholism. ClinicalTrials.gov . 21-7-2010.	A2

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**Naltrexon**

Zitat Nr.	Studienregistereintrag	Ausschlussgrund
1	NCT00568958.7-8-2013 Naltrexone for Heavy Drinking in Young Adults. ClinicalTrials.gov . 7-8-2013.	A6
2	NCT01893827.9-7-2013 Extended-Release vs. Oral Naltrexone Alcohol Treatment in Primary Care. ClinicalTrials.gov . 9-7-2013	A3
3	NCT01519063.19-8-2013 Naltrexone and Memantine Effects on Alcohol Drinking Behaviors. ClinicalTrials.gov . 19-8-2013.	A3
4	NCT01218958.9-12-2010 ALK21-003: Study of Medisorb [®] Naltrexone (VIVITROL [®]) in Alcohol-Dependent Adults. ClinicalTrials.gov . 9-12-2010.	A3
5	NCT01155869.29-8-2013 Pilot Study of Depot NTX in Homeless Veterans. ClinicalTrials.gov . 29-8-2013.	A3
6	NCT01077310.4-8-2011 Alcohol Pharmacotherapy for HIV+ Prisoners. ClinicalTrials.gov . 4-8-2011.	A3
7	NCT00667875.4-8-2011 An Exploratory Study of Naltrexone Plus Aripiprazole for Alcohol Dependence. ClinicalTrials.gov . 4-8-2011.	A7
8	NCT00000448.6-5-2014 Naltrexone Treatment for Alcoholic Women. ClinicalTrials.gov . 6-5-2014.	A1
9	NCT01560013.20-3-2012 The Effects of Treatment With Naltrexone in Alcohol and Cannabis-dependent Patients. ClinicalTrials.gov . 20-3-2012.	A1
10	NCT01214083.22-4-2014 N-acetylcysteine Plus Naltrexone for the Treatment of Alcohol Dependence. ClinicalTrials.gov . 22-4-2014.	A3
11	NCT02026011.30-12-2013 Naltrexone for Individuals of East Asian Descent. ClinicalTrials.gov . 30-12-2013.	A7
12	NCT00620750.22-8-2011 Extended-release Naltrexone for Alcohol Dependence in Primary Care. ClinicalTrials.gov . 22-8-2011.	A3
13	NCT00183196.23-4-2013 Effectiveness of Gabapentin When Used	A3

	With Naltrexone to Treat Alcohol Dependence Compared to Placebo and Naltrexone Alone. ClinicalTrials.gov . 23-4-2013.	
14	NCT00768508.14-3-2013 Combined Pharmacotherapies for Alcoholism. ClinicalTrials.gov . 14-3-2013.	A7
15	NCT01625611.19-8-2013 Kappa-PET Imaging and Naltrexone in Alcohol Drinking Behaviors. ClinicalTrials.gov . 19-8-2013.	A4
16	NCT00777062.12-12-2013 VIVITROL as a Treatment for Cocaine and Alcohol Dependence. ClinicalTrials.gov . 12-12-2013.	A3
17	NCT00501631.20-9-2011 ALK21-014: Efficacy and Safety of Medisorb® Naltrexone (VIVITROL®) After Enforced Abstinence. ClinicalTrials.gov . 20-9-2011.	A3
18	NCT01211769.2-9-2010 Effects of Omegas 3 and 6 on Alcohol Dependence. ClinicalTrials.gov . 2-9-2010.	A3
19	NCT00369408.17-6-2011 Targeted Naltrexone for Problem Drinkers. ClinicalTrials.gov . 17-6-2011.	A1
20	NCT01993108.20-11-2013 Control of Cognition. ClinicalTrials.gov . 20-11-2013.	A1
21	NCT00614328.5-5-2011 Combination of Naltrexone and Baclofen for Alcohol Dependence:A Pilot Study. ClinicalTrials.gov . 5-5-2011.	A7
22	NCT01856712.14-5-2013 Oral vs. Injectable Naltrexone for Hospitalized Veterans With Alcohol Dependence. ClinicalTrials.gov . 14-5-2013.	A3
23	NCT00115037.4-8-2011 Managing Alcoholism in People Who Do Not Respond to Naltrexone. ClinicalTrials.gov . 4-8-2011.	A3
24	NCT00366626.2-11-2012 Effectiveness of Naltrexone Versus Placebo to Reduce Craving for Alcohol With Evaluation of Genetic Variability. ClinicalTrials.gov . 2-11-2012.	A6
25	NCT01218971.8-12-2010 ALK21-003EXT: An Extension of Study ALK21-003 (NCT01218958) to Test the Long-term Safety of Medisorb® Naltrexone (VIVITROL®). ClinicalTrials.gov . 8-12-2010.	A3
26	NCT00145847.7-1-2013 Naltrexone Treatment of Alcohol Abuse in	A1

	Schizophrenia. ClinicalTrials.gov . 7-1-2013.	
27	NCT00817089.3-8-2011 Understanding Treatment Response With Naltrexone Among White Alcoholics. ClinicalTrials.gov . 3-8-2011.	A7
28	NCT00156923.7-12-2010 ALK21-010: Long-term Safety of Medisorb® Naltrexone (VIVITROL®) in Alcohol-dependent Adults. ClinicalTrials.gov . 7-12-2010.	A3
29	NCT00453804.17-3-2008 Injectable Versus Oral Naltrexone Treatment of Alcohol Dependence In Serious Mental Illness (SMI). ClinicalTrials.gov . 17-3-2008.	A1
30	NCT00511836.9-12-2010 ALK21-018: Effects of Medisorb® Naltrexone (VIVITROL®) on Alcohol Craving in Treatment-seeking, Alcohol-dependent Adults. ClinicalTrials.gov . 9-12-2010.	A3
31	NCT00338962.16-4-2013 Naltrexone & SSRI in Alcoholics With Depression/PTSD. ClinicalTrials.gov . 16-4-2013.	A1
32	NCT00523133.30-8-2007 Research on Individualized Treatment for Alcoholism. ClinicalTrials.gov . 30-8-2007.	A3
33	NCT00444418.30-4-2013 Medication and Counseling for Controlled Drinking (Project SMART). ClinicalTrials.gov . 30-4-2013.	A1
34	NCT01218997.27-12-2010 ALK21-006: Long-Term Study of Medisorb® Naltrexone (VIVITROL®). ClinicalTrials.gov . 27-12-2010.	A3
35	NCT00000451.28-1-2013 Drug Therapy for Alcohol Dependence in Alaska Natives (Naltrexone/Sertraline). ClinicalTrials.gov . 28-1-2013.	A3
36	NCT00142844.2-12-2009 Combination of Disulfiram Plus Naltrexone to Treat Both Cocaine- and Alcohol-dependent Individuals - 1. ClinicalTrials.gov . 2-12-2009.	A1
37	NCT00831272.12-11-2013 Pharmacogenetic Response to Naltrexone For Alcohol Dependence. ClinicalTrials.gov . 12-11-2013.	A7
38	NCT00167232.26-9-2013 Naltrexone in Two Models of Psychosocial Treatments for Cocaine and Alcohol Dependence. ClinicalTrials.gov . 26-9-2013.	A1

39	NCT00006489.3-7-2012 Treatment for Alcoholism and Post-Traumatic Stress Disorder (Naltrexone). ClinicalTrials.gov . 3-7-2012.	A1
40	NCT00302133.19-2-2013 Optimizing Pharmacotherapy for Bipolar Alcoholics. ClinicalTrials.gov . 19-2-2013.	A1
41	NCT00773422.8-4-2014 The Effect of Naltrexone and Varenicline on Alcohol-Mediated Smoking Lapse. ClinicalTrials.gov . 8-4-2014.	A1
42	NCT01296646.29-10-2013 Sweet Preference and Alcohol Craving. ClinicalTrials.gov . 29-10-2013.	A1
43	NCT01245647.10-1-2014 Will Having Alcohol Treatment Improve Functioning? ClinicalTrials.gov . 10-1-2014.	A1
44	NCT01638377.1-4-2014 Pharmacotherapy for Alcohol Dependence in Convicted Drinking Drivers. ClinicalTrials.gov . 1-4-2014.	A7
45	NCT00675961.14-7-2011 Effectiveness of Alcohol Interventions Among Tuberculosis (TB) Patients in Tomsk Oblast, Russia. ClinicalTrials.gov . 14-7-2011.	A1
46	NCT00142818.12-12-2013 Modafinil and Naltrexone to Reduce Cocaine and Alcohol Dependence. ClinicalTrials.gov . 12-12-2013.	A1
47	NCT00854230.27-3-2012 Pharmacotherapy for HIV Infected Patients With Alcohol Problems. ClinicalTrials.gov . 27-3-2012.	A1
48	NCT01625091.7-4-2014 Clinical Trial to Reduce Drinking in Women With HIV. ClinicalTrials.gov . 7-4-2014.	A1
49	NCT00006203.20-10-2006 Naltrexone, Craving, and Drinking. ClinicalTrials.gov . 20-10-2006.	A6
50	NCT00223275.23-5-2011 Naltrexone for Bipolar Disorder and Alcohol Dependence. ClinicalTrials.gov . 23-5-2011.	A1
51	NCT01908062.5-3-2014 Comparing Treatments for HIV-Infected Opioid and Alcohol Users in an Integrated Care Effectiveness Study. ClinicalTrials.gov . 5-3-2014.	A1
52	NCT00000440.23-6-2005 Sertraline and Naltrexone for Alcohol Dependence. ClinicalTrials.gov . 23-6-2005.	A3

53	NCT00326807.15-5-2006 Naltrexone in the Treatment of Concurrent Alcohol Dependence and Pathological Gambling. ClinicalTrials.gov . 15-5-2006.	A1
54	NCT00769158.3-2-2012 Combining Medications for the Treatment of Alcohol Dependence: An Inpatient Preliminary Study. ClinicalTrials.gov . 3-2-2012.	A3
55	NCT00667771.5-4-2011 The Effect of Naltrexone on Alcohol Craving and on Brain Activity During Alcohol Infusion. ClinicalTrials.gov . 5-4-2011.	A3
56	NCT00006204.7-12-2007 Drug Treatment for Depressed Alcoholics (Naltrexone/Fluoxetine). ClinicalTrials.gov . 7-12-2007.	A1
57	NCT00000449.23-6-2005 Behavior and Naltrexone Treatment for Alcoholics. ClinicalTrials.gov . 23-6-2005.	A3
58	NCT00254670.12-4-2011 Naltrexone Effects on Alcohol Intake. ClinicalTrials.gov . 12-4-2011.	A1
59	NCT00000438.13-5-2010 Naltrexone Treatment for Alcoholism. ClinicalTrials.gov . 13-5-2010.	A7
60	NCT00256451.3-8-2011 Endophenotype for Alcohol Misuse in Healthy Minority Populations. ClinicalTrials.gov . 3-8-2011.	A1
61	NCT00461890.21-10-2011 Long-Acting Injectable Naltrexone Treatment of Alcohol Dependence in Primary Care vs. in Specialized Chemical Dependence Treatment: A Pilot Trial. ClinicalTrials.gov . 21-10-2011.	A3
62	NCT00218660.12-4-2013 Naltrexone in Two Models of Psychosocial Treatments for Cocaine and Alcohol Dependence - 1. ClinicalTrials.gov . 12-4-2013.	A1
63	NCT00218569.14-8-2008 Combined Treatment for Cocaine-Alcohol Dependence - 1. ClinicalTrials.gov . 14-8-2008.	A1
64	NCT01227044.19-7-2013 Reducing Heavy Drinking to Optimize HIV/AIDS Treatment and Prevention. ClinicalTrials.gov . 19-7-2013.	A1
65	NCT00453609.10-12-2008 Injectable Naltrexone Treatment of Alcohol Dependence in Serious Mental Illness (SMI). ClinicalTrials.gov . 10-12-2008.	A3

66	NCT00656630.19-7-2012 Medication Development in Alcoholism: Acamprosate Versus Naltrexone. ClinicalTrials.gov . 19-7-2012.	A6
67	NCT00004554.21-11-2013 Sertraline for Alcohol Dependence and Depression. ClinicalTrials.gov . 21-11-2013.	A1
68	NCT01377168.8-1-2014 Naltrexone for Medication Compliance Among HIV-infected Men With Alcohol Use Disorder. ClinicalTrials.gov . 8-1-2014.	A1
69	NCT00000445.23-6-2005 Use of Naltrexone in a Clinical Setting. ClinicalTrials.gov . 23-6-2005.	A5
70	NCT00156936.5-11-2010 ALK21-006EXT: Long-term Safety of Medisorb® Naltrexone (VIVITROL®) in Alcohol- or Opioid-dependent Adults (Extension of Study ALK21-006 [NCT01218997]). ClinicalTrials.gov . 5-11-2010.	A1
71	NCT01723384.3-2-2014 Intermittent Naltrexone Among Polysubstance Users. ClinicalTrials.gov . 3-2-2014.	A1
72	NCT00000455.17-6-2011 Naltrexone for Early Problem Drinkers. ClinicalTrials.gov . 17-6-2011.	A6
73	NCT00000452.23-6-2005 Naltrexone Treatment of Alcohol Dependence. ClinicalTrials.gov . 23-6-2005.	A7
74	NCT00920829.24-10-2013 Genetic and Brain Mechanisms of Naltrexone's Treatment Efficacy for Alcoholism. ClinicalTrials.gov . 24-10-2013.	A7
75	NCT00006206.30-4-2010 COMBINE (Acamprosate/Naltrexone). ClinicalTrials.gov . 30-4-2010.	A3
76	NCT00000437.21-7-2010 Tobacco Dependence in Alcoholism Treatment (Nicotine Patch/Naltrexone). ClinicalTrials.gov . 21-7-2010.	A1
77	NCT00000442.17-6-2011 Naltrexone for Relapse Prevention. ClinicalTrials.gov . 17-6-2011.	A3
78	NCT00000447.30-9-2010 Behavioral/Drug Therapy for Alcohol-Nicotine Dependence (Naltrexone/Nicotine Patch). ClinicalTrials.gov . 30-9-2010.	A1

79	NCT00000450.21-7-2010 Naltrexone Maintenance Treatment of Alcoholism. ClinicalTrials.gov . 21-7-2010.	A3
80	NCT00537745.23-8-2012 Vivitrol for Reducing Driving While Impaired Behavior Among Repeat Offenders. ClinicalTrials.gov . 23-8-2012.	A3
81	NCT01738867.8-5-2014 To Evaluate the Influence of the A118G Polymorphism in the mu Opioid Receptor Gene (OPRM1) on Effects of GSK1521498 and Naltrexone on Physiological and Behavioural Markers of Brain Function in Healthy Social Drinkers. ClinicalTrials.gov . 8-5-2014.	A1
82	NCT00000307.11-8-2008 Naltrexone as Adjunct in Alcoholic Cocaine Dependent Patients - 4. ClinicalTrials.gov . 11-8-2008.	A1
83	NCT00027079.7-12-2007 Combined Pharmacotherapies for Alcoholism (Naltrexone/Ondansetron). ClinicalTrials.gov . 7-12-2007.	A3
84	NCT00006449.11-5-2010 Post-Treatment Effects of Naltrexone. ClinicalTrials.gov . 11-5-2010.	A3
85	NCT00938886.24-5-2013 Naltrexone for At-Risk and Problem Drinking in Smoking Cessation Treatment. ClinicalTrials.gov . 24-5-2013.	A1
86	NCT01115894.6-12-2012 Medication and Counseling for Controlled Drinking. ClinicalTrials.gov . 6-12-2012.	A3
87	NCT00183222.4-5-2010 Effectiveness of Naltrexone and/or Ondansetron to Reduce Craving for Alcohol and Drinking. ClinicalTrials.gov . 4-5-2010.	A6
88	NCT01342549.17-4-2014 Treatment Strategy for Alcohol Use Disorders in Veterans With TBI. ClinicalTrials.gov . 17-4-2014.	A3
89	NCT00018824.21-9-2009 Treating Alcohol Use In Older Adults With Depression. ClinicalTrials.gov . 21-9-2009.	A1
90	NCT00317031.26-6-2008 Individually Adapted Therapy of Alcoholism. ClinicalTrials.gov. 26-06-2008	A4
91	NCT00439049.3-5-2013 Substance Abuse Pre-Treatment Screening Study. ClinicalTrials.gov . 3-5-2013.	A1

92	NCT00120601.15-7-2005 Trial for the Treatment of Alcohol Dependence. ClinicalTrials.gov . 15-7-2005.	A3
93	NCT01349985.9-5-2014 Adaptive Goal-Directed Adherence Tracking and Enhancement. ClinicalTrials.gov . 9-5-2014.	A1
94	NCT01462227.27-6-2013 Effect of Naltrexone on Counterregulatory Mechanisms in Hypoglycemia. ClinicalTrials.gov . 27-6-2013.	A1
95	NCT00435435.15-2-2007 Comparative Trial Of Disulfiram, Naltrexone And Acamprostate In The Treatment Of Alcohol Dependence. ClinicalTrials.gov . 15-2-2007.	A5
96	NCT02088177.12-3-2014 Study of Long-Acting Injectable Naltrexone to Treat Cannabis Dependence. ClinicalTrials.gov . 12-3-2014.	A3
97	NCT00142948.22-10-2012 Naltrexone and Adrenergic Agents to Reduce Heroin Use in Heroin Addicts. ClinicalTrials.gov . 22-10-2012.	A1
98	NCT01866098.1-4-2014 Naltrexone for Antipsychotic-Induced Weight Gain. ClinicalTrials.gov . 1-4-2014.	A1
99	NCT01874951.1-4-2014 Low-Dose Naltrexone for Depression Relapse and Recurrence. ClinicalTrials.gov . 1-4-2014.	A1
100	NCT01449565.7-2-2014 Extended-Release Naltrexone to Treat Methamphetamine Dependence in Men Who Have Sex With Men (MSM). ClinicalTrials.gov . 7-2-2014.	A3
101	NCT02110264.7-4-2014 Injectable Pharmacotherapy for Opioid Use Disorders (IPOD). ClinicalTrials.gov . 7-4-2014.	A3
102	NCT01528007.4-12-2013 Treatment of Pathological Gambling With Naltrexone Pharmacotherapy and Brief Intervention. ClinicalTrials.gov . 4-12-2013.	A1
103	NCT02032433.6-2-2014 Extended-Release Naltrexone vs. Buprenorphine for Opioid Treatment. ClinicalTrials.gov . 6-2-2014.	A3
104	NCT00218426.3-7-2012 Addiction Treatment in Russia: Oral vs. Naltrexone Implant. ClinicalTrials.gov . 3-7-2012.	A1
105	NCT01999946.26-11-2013 Extended-Release Naltrexone Opiod	A3

	Treatment at Jail Re-Entry. ClinicalTrials.gov . 26-11-2013.	
106	NCT01717963.3-6-2013 Naltrexone vs Buprenorphine-Naloxone for Opioid Dependence in Norway. ClinicalTrials.gov . 3-6-2013.	A3
107	NCT00976066.23-8-2012 [11C]Carfentanil PET Study of GSK1521498. ClinicalTrials.gov . 23-8-2012.	A1
108	NCT00129246.2-1-2013 Low-Dose Naltrexone Combined With Bupropion to Stop Smoking With Less Weight Gain. ClinicalTrials.gov . 2-1-2013.	A1
109	NCT00502216.30-8-2010 Naltrexone and Varenicline: Weight Gain and Tolerability in Cigarette Smokers. ClinicalTrials.gov . 30-8-2010.	A1
110	NCT00105482.28-1-2013 Targeted Interventions for Weight-Concerned Smokers. ClinicalTrials.gov . 28-1-2013.	A1
111	NCT00147576.1-10-2012 Study To Examine Effect Of CP-866,087 On Consumption And Craving Of Alcohol In Alcohol Dependent Subjects. ClinicalTrials.gov . 1-10-2012.	A6
112	NCT01677039.10-12-2012 Study to Determine the Effects of Co-Administration of Alcohol on the Absorption of Oxycodone From a Proprietary Controlled-Release Formulation. ClinicalTrials.gov . 10-12-2012.	A1
113	NCT01053078.19-2-2014 Naltrexone and Hypoglycemia in Type 1 Diabetes. ClinicalTrials.gov . 19-2-2014.	A1
114	NCT01563718.3-4-2012 Pre-Release VIVITROL for Opioid Dependent Inmates. ClinicalTrials.gov . 3-4-2012.	A3
115	NCT02107352.7-4-2014 Effect of Anti-craving Medication on Cognitive Functions in Alcohol Dependence: an ERP Study. ClinicalTrials.gov . 7-4-2014.	A5
116	NCT01932801.17-5-2014 Harm Reduction With Pharmacotherapy (HaRP). ClinicalTrials.gov . 17-5-2014.	A3
117	NCT01100853.25-11-2013 Extended Release Naltrexone for Treating Amphetamine Dependence in Iceland. ClinicalTrials.gov . 25-11-2013.	A3
118	DRKS00003357.28-4-2014 Dysfunctional neuronal networks in alcoholism: Utilizing translational neuroimaging to identify altered	A5

	brain connectivity and treatment efficacy predictors - Transalc. 2010-348N-MA. ICTRP . 28-4-2014. 2005.	
119	EUCTR2011-002181-20-NO.19-3-2012 Naltrexone Implants for Alcoholism - Naltrexone Implants for Alcoholism. NTX2010-2-0130. ICTRP . 19-3-2012. 2005.	A3
120	NCT01101815.17-10-2012 Adherence to HIV Therapy in Heroin Addicts: Oral vs. Extended Release Naltrexone. R01DA026336 and DA026336. ICTRP . 17-10-2012. 2005.	A1
121	EUCTR2006-006886-18-DE.4-2-2013 Efficacy and Safety of Vivitrol® in Adults Completing Inpatient Treatment for Alcohol Dependence - ALK21-014. ALK21-014. ICTRP . 4-2-2013. 2005.	A3
122	ACTRN12607000039482.22-2-2013 Novel treatments for alcohol dependence: A randomized controlled trial of structured stepped-care intervention for psychiatric comorbidity to improve drinking outcomes and reduce comorbid mood or anxiety symptoms. ICTRP . 22-2-2013. 2005.	A1
123	ACTRN12606000422527.22-2-2013 Research into the effects of the clinical application of the Flinders Model of chronic condition self-management on the health, psychosocial and quality of life outcomes of Vietnam Veterans with alcohol-related chronic conditions. ICTRP . 22-2-2013. 2005.	A1
124	ACTRN12606000413527.22-2-2013 A double blind placebo controlled trial of citalopram for the treatment of coexisting alcohol dependence and major depressive syndrome for patients receiving naltrexone and clinical case management: impact on drinking and mood symptomatology. ICTRP . 22-2-2013. 2005.	A1
125	2009-013647-10.10-12-2009 Extended Release Naltrexone for Treating Amphetamine Dependence in Iceland. 2P50-DA012756-11. Clinicaltrialsregister.eu . 10-12-2009.	A3
126	2012-002408-42.29-11-2012 An Open-label, Randomised, Three - Way, Cross-Over Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Two Formulations of RBP-6300 10mg in Healthy Volunteers under a Naltrexone Block i.. RB, U. K. Clinicaltrialsregister.eu . 29-11-2012.	A1
127	2006-004273-10.20-11-2007 A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of intravenous	A3

	Methylnaltrexone (MOA-728) for the treatment of post operative ileus. PharmnetBund . 20-11-2007.	
128	2007-001298-27.21-4-2008 A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of Intravenous Methylnaltrexone (MOA-728) for the Treatment of Postoperative Ileus After Ventral Hernia Repair. PharmnetBund . 21-4-2008.	A3

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-209 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-209 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-209 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 12014A

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Ziel war:</p> <ul style="list-style-type: none"> - die Untersuchung der Wirksamkeit von Nalmefen 20 mg als Bedarfsmedikation auf den Alkoholkonsum alkoholabhängiger Patienten basierend auf der Anzahl HDD/Monat und TAC/Tag über einen Behandlungszeitraum von 24 Wochen. <p>Sekundäre Ziele waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - die Untersuchung der Wirksamkeit von Nalmefen 20 mg als Bedarfsmedikation bei alkoholabhängigen Patienten über einen 24-wöchigen Behandlungszeitraum auf: <ul style="list-style-type: none"> °den Anteil an Respondern basierend auf verschiedenen Trinkparametern °Symptome der Alkoholabhängigkeit und klinischer Status °Leberfunktion und andere klinische Labortests zu Sicherheit °pharmakoökonomische Parameter - die Untersuchung von Absetzeffekten nach 24 Wochen Bedarfstherapie mit Nalmefen - die Untersuchung von Sicherheit und Verträglichkeit - die Untersuchung des Einflusses vom Genotyp auf den Behandlungserfolg
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>RCT, doppelblind, placebo-kontrolliert, parallel</p> <p><u>Zuteilungsverhältnis (1:1)</u> (randomisierte Patienten)</p> <p>Nalmefen n = 306; Placebo n = 298</p> <p><u>Vier sequentielle Studienperioden</u></p> <p>Screening Phase: 1-2 Wochen</p> <p>Hauptbehandlungsphase (MTP): 24 Wochen, doppelblind</p> <p>Auslaufphase (ROP): 4 Wochen doppelblind</p> <p>Safety Follow-up Phase: 4 Wochen</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Änderungen nach Studienbeginn</u></p> <p>Einschluss-, Ausschluss- und Abbruchkriterien spezifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - keine wesentlichen Änderungen im Studienablauf
4	Probanden / Patienten	Patienten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> -ambulante und stationäre Patienten -Alter \geq 18 Jahre -Alkoholabhängigkeit (Code 303.90) nach DSM-IV-TRTM -Blutalkoholkonzentration $<$ 0,02% -in den letzten 4 Wochen \geq 6 HDDs und ein \geq mittleres DRL (\geq 20g Alkohol/Tag für Frauen und \geq 40g Alkohol/Tag für Männer) -keine bestehende Schwangerschaft -Einverständniserklärung <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> -in den letzten 4 Wochen vor Screening $>$ 14 aufeinanderfolgende abstinente Tage -CIWA-Ar Score \geq 10 -DSM-IV Axis I Erkrankung außer Alkohol- und Nikotinabhängigkeit nach MINI -antisoziale Persönlichkeitsstörung nach MINI -andere Erkrankungen, deren Behandlung die Behandlung der Alkoholabhängigkeit überlagern bzw. beeinflussen könnte -Suizidgefahr -Delirium tremens oder Krampfanfälle nach Alkoholentzug in der Vergangenheit -kognitive Störungen, die einen Einfluss auf das Verständnis und die Durchführung der Studie haben -gegenwärtige Einnahme von Suchtmitteln außer Alkohol, Cannabis, Nicotin oder Benzodiazepinen -AST und/oder ALT $>$ 3mal als normal -während der letzten 3 Monate vor Screening Behandlung mit Disulfiram, Acamprosat, Topiramat, Naltrexon, Carbimid oder sonstigen Opioidantagonisten -während der letzten 2 Monate vor Screening Behandlung mit Antipsychotika und Antidepressiva
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>39 Zentren in Europa (4 in Österreich, 11 in Finnland, 16 in Deutschland, 8 in Schweden)</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Nalmefen 20 mg oral Placebo oral Einnahme bei Bedarf, max. 1 Tablette/ Tag Alle Patienten erhielten zusätzlich eine motivierende auf Therapieadhärenz zielende psychosoziale Betreuung (BRENDA)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäre Zielkriterien:</u> HDD, TAC</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u> RSDRL, CGI-S, CGI-I, Response (TAC, RLDRL, CGI), NDD, ADS, DrInC-2R, GGT, ALT, MCV, CDT, SF36, EQ-5D utility index, VAS, RUMQ, BMRCQ, UE</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u> TLFB (Woche -2/-1, 0, 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28) CGI-S (Woche -2/-1, 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28) CGI-I (Woche 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28) ADS (Woche -2/-1, 24) DrInC-2R (Woche -2/-1, 12, 24) GGT, ALT, MCV, %CDT (Woche -2/-1, 12, 24, 28) SF36, EQ-5D, RUMQ-ADP, BMRCQ (Woche -2/-1, 12, 24)</p> <p><u>Parameter zur Qualitätssicherung:</u> -Ratertraining und Zertifizierung -regelmäßiges Monitoring -Audits von Global Clinical Quality Assurance, H.Lundbeck A/S -Nutzung von Zentrallaboren</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Pharmakogenetik und klinischen Eigenschaften der Alkoholabhängigkeit wurde eine explorative pharmakokinetische Analyse in das Studiendesign aufgenommen (SA02, Ergebnisse nicht im Studienreport vom 28.09.2011 berichtet).
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es sollten mindestens 600 Patienten eingeschlossen werden basierend auf einer erwarteten Abbruchrate von 35 % in Monat 6 und unter Annahme einer Korrelation von 0,7 zwischen den co-primären Variablen zur Wirksamkeit. Die Fallzahlbestimmung basierte auf der Standardabweichung von 7 HDDs für die Änderung der HDDs im Vergleich zum Ausgangswert bzw. 36,5g/Tag für die Änderung von TAC im Vergleich zum Ausgangswert. Mit einem Signifikanzniveau von 5 %, würden 300 Patienten in jeder Behandlungsgruppe eine Power von 90 % ergeben für die Ermittlung einer Differenz

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		von 3 HDDs und 12 g/Tag TAC.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Patient zieht Einwilligung zurück -Entscheidung des Prüfarztes aus Gründen der Sicherheit und Wirksamkeit -Patient erhielt andere psychosoziale Intervention als BRENDA -Schwangerschaft während der Studie -Randomisierungscode für einen Patienten durch Prüfarzt gebrochen -Patient ohne follow-up -Patient nicht in Lage dem Behandlungsregime zu folgen nach Einschätzung des Prüfarztes (SA03) -zwei aufeinanderfolgende Visits durch den Patienten nicht erfolgt und mehrere Kontaktversuche gescheitert (SA03)
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Patienten im Verhältnis 1:1 entweder für Nalmefen oder Placebo randomisiert gemäß einer durch H.Lundbeck A/S computer-generierten Randomisierungsliste
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<ul style="list-style-type: none"> -Randomisierungsnummern (zwischen R1001 und R3000) für insgesamt 2000 Patienten mit jeweils 1000 Nummern für jede Behandlungsgruppe -Blockrandomisierung in 4er Blöcken für eine ausgewogene Patientenzahl innerhalb jeder Behandlungsgruppe pro Studienzentrum -fortlaufende vierstellige Randomisierungsnummern pro Studienzentrum beginnend mit der niedrigsten
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Weder Prüfarzt noch jegliches sonstige in der Studie involviertes Personal sowohl im Studienzentrum als auch beim Sponsor hatten Kenntnis über die Behandlung der einzelnen Patienten bevor die Daten entblindet wurden.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Patienten im Verhältnis 1:1 entweder für Nalmefen oder Placebo randomisiert gemäß einer durch H.Lundbeck A/S computer-generierten Randomisierungsliste
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die	a) und b) waren verblindet Weder Prüfarzt noch jegliches sonstige in die Studie involvierte Personal sowohl im

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Zielgrößen beurteilen, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Studienzentrum als auch beim Sponsor hatten Kenntnis über die Behandlung der einzelnen Patienten bevor die Daten entblindet wurden. Es wurden zwei Sets verschlossener Umschläge erstellt, die Details zur Studienmedikation für jeden Patienten enthielten. Jeweils ein Set wurde bei Global Pharmacovigilance, H. Lundbeck A/S bzw. beim Prüfarzt oder Apotheker hinterlegt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Studienmedikation waren gleichaussehende Tabletten (Nalmefen 20 mg und Placebo) zur oralen Verabreichung. Sie wurde in wallet cards zur Verfügung gestellt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Analyse der co-primären Zielkriterien:</u> Mixed model repeated measures (MMRM), ANCOVA, post-hoc ANCOVA, post-hoc analyses <u>Analyse der sekundären Hauptzielkriterien:</u> Logistic regression model (LREG), post-hoc analyses, MMRM, ANCOVA
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen für Patienten mit hohem oder sehr hohem Trinkrisikoniveau zu Studienbeginn; Verwendung von MMRM and post-hoc ANCOVA, LREG model
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) <u>APRS (All patient randomised set)</u> Nalmefen n = 306 Placebo n = 298 b) <u>APTS (All patient treated set)</u> Nalmefen n = 302 Placebo n = 296 c) <u>FAS (Full analysis set)</u> Nalmefen n = 290 Placebo n = 289 FAS (Full Analysis Set): alle APTS Patienten, die mindestens ein valides post-baseline Assessment in der Behandlungsphase für beide co-primären Zielkriterien hatten und deren Alkoholkonsum auf mindestens mittlerem Risikoniveau gemäß WHO (>40g Alkohol/Tag für Männer und >20g Alkohol/Tag für Frauen) zu Studienbeginn lag.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																																																										
		<p><u>Patientenfluss für Subgruppenanalyse der Zielpopulation</u></p> <p><u>Beschreibung für Zielpopulation</u></p> <p>Alle Patienten, deren Alkoholkonsum auf mindestens hohem Risikoniveau gemäß WHO (>60g Alkohol/Tag für Männer und >40g Alkohol/Tag für Frauen) zu Studienbeginn lag.</p> <p>a) <u>APRS (All patient randomised set)</u> Nalmefen n = 180 Placebo n = 170</p> <p>b) <u>APTS (All patient treated set)</u> Nalmefen n = 179 Placebo n = 169</p> <p>c) <u>FAS (Full analysis set)</u> Nalmefen n = 171 Placebo n = 167</p> <p>FAS (Full Analysis Set): Alle APTS Patienten, die mindestens ein valides post-baseline Assessment in der Behandlungsphase für beide co-primären Zielkriterien hatten und deren Alkoholkonsum auf mindestens hohem Risikoniveau gemäß WHO (>60g Alkohol/Tag für Männer und >40g Alkohol/Tag für Frauen) zu Studienbeginn lag.</p>																																																																										
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">Nalmefen</th> <th colspan="2">Placebo</th> </tr> <tr> <th></th> <th>n</th> <th>(%)</th> <th>n</th> <th>(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patienten (APRS)</td> <td>306</td> <td></td> <td>298</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Patienten (APTS)</td> <td>302</td> <td></td> <td>296</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Completer</td> <td>138</td> <td>46</td> <td>200</td> <td>68</td> </tr> <tr> <td>Patienten mit Studienabbrüchen</td> <td>164</td> <td>54</td> <td>96</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td>Gründe für Studienabbrüche</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Unerwünschte Ereignisse</td> <td>62</td> <td>20</td> <td>20</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>Rücknahme der Einwilligung</td> <td>34</td> <td>11</td> <td>28</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Fehlende Wirksamkeit</td> <td>18</td> <td>6</td> <td>22</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>Non-Compliance</td> <td>14</td> <td>5</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Protokollverstoß</td> <td>16</td> <td>5</td> <td>9</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Ohne Follow-up</td> <td>16</td> <td>5</td> <td>10</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Andere Gründe</td> <td>4</td> <td>1</td> <td>7</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table>						Nalmefen		Placebo			n	(%)	n	(%)	Patienten (APRS)	306		298		Patienten (APTS)	302		296		Completer	138	46	200	68	Patienten mit Studienabbrüchen	164	54	96	32	Gründe für Studienabbrüche					Unerwünschte Ereignisse	62	20	20	7	Rücknahme der Einwilligung	34	11	28	10	Fehlende Wirksamkeit	18	6	22	7	Non-Compliance	14	5	-	-	Protokollverstoß	16	5	9	3	Ohne Follow-up	16	5	10	3	Andere Gründe	4	1	7	2
	Nalmefen		Placebo																																																																									
	n	(%)	n	(%)																																																																								
Patienten (APRS)	306		298																																																																									
Patienten (APTS)	302		296																																																																									
Completer	138	46	200	68																																																																								
Patienten mit Studienabbrüchen	164	54	96	32																																																																								
Gründe für Studienabbrüche																																																																												
Unerwünschte Ereignisse	62	20	20	7																																																																								
Rücknahme der Einwilligung	34	11	28	10																																																																								
Fehlende Wirksamkeit	18	6	22	7																																																																								
Non-Compliance	14	5	-	-																																																																								
Protokollverstoß	16	5	9	3																																																																								
Ohne Follow-up	16	5	10	3																																																																								
Andere Gründe	4	1	7	2																																																																								

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																																																																				
		<p>Beschreibung für Zielpopulation Alle Patienten, deren Alkoholkonsum auf mindestens hohem Risikoniveau gemäß WHO (>60g Alkohol/Tag für Männer und >40g Alkohol/Tag für Frauen) zu Studienbeginn lag.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Nalmefen</th> <th colspan="2">Placebo</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>(%)</th> <th>n</th> <th>(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patienten (APRS)</td> <td>180</td> <td></td> <td>170</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Patienten (APTS)</td> <td>179</td> <td></td> <td>169</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Completer</td> <td>77</td> <td>43</td> <td>107</td> <td>63</td> </tr> <tr> <td>Patienten mit Studienabbrüchen</td> <td>102</td> <td>57</td> <td>62</td> <td>37</td> </tr> <tr> <td>Patienten (FAS)</td> <td>171</td> <td></td> <td>167</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Completer</td> <td>85</td> <td>50</td> <td>114</td> <td>68</td> </tr> <tr> <td>Patienten mit Studienabbrüchen</td> <td>86</td> <td>50</td> <td>53</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td>Gründe für Studienabbrüche</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Unerwünschte Ereignisse</td> <td>41</td> <td>24</td> <td>11</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>Rücknahme der Einwilligung</td> <td>16</td> <td>9</td> <td>17</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Fehlende Wirksamkeit</td> <td>12</td> <td>7</td> <td>15</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>Non-Compliance</td> <td>5</td> <td>3</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Protokollverstoß</td> <td>5</td> <td>3</td> <td>2</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Ohne Follow-up</td> <td>5</td> <td>3</td> <td>5</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Andere Gründe</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>3</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table>		Nalmefen		Placebo		n	(%)	n	(%)	Patienten (APRS)	180		170		Patienten (APTS)	179		169		Completer	77	43	107	63	Patienten mit Studienabbrüchen	102	57	62	37	Patienten (FAS)	171		167		Completer	85	50	114	68	Patienten mit Studienabbrüchen	86	50	53	32	Gründe für Studienabbrüche					Unerwünschte Ereignisse	41	24	11	7	Rücknahme der Einwilligung	16	9	17	10	Fehlende Wirksamkeit	12	7	15	9	Non-Compliance	5	3	-	-	Protokollverstoß	5	3	2	1	Ohne Follow-up	5	3	5	3	Andere Gründe	2	1	3	2
	Nalmefen			Placebo																																																																																		
	n	(%)	n	(%)																																																																																		
Patienten (APRS)	180		170																																																																																			
Patienten (APTS)	179		169																																																																																			
Completer	77	43	107	63																																																																																		
Patienten mit Studienabbrüchen	102	57	62	37																																																																																		
Patienten (FAS)	171		167																																																																																			
Completer	85	50	114	68																																																																																		
Patienten mit Studienabbrüchen	86	50	53	32																																																																																		
Gründe für Studienabbrüche																																																																																						
Unerwünschte Ereignisse	41	24	11	7																																																																																		
Rücknahme der Einwilligung	16	9	17	10																																																																																		
Fehlende Wirksamkeit	12	7	15	9																																																																																		
Non-Compliance	5	3	-	-																																																																																		
Protokollverstoß	5	3	2	1																																																																																		
Ohne Follow-up	5	3	5	3																																																																																		
Andere Gründe	2	1	3	2																																																																																		
14	Aufnahme / Rekrutierung																																																																																					
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>First patient first visit: 18. Dezember 2008 Last patient last visit: 14. Oktober 2010 Behandlungszeitraum: 24 Wochen Run-out Phase: 4 Wochen</p>																																																																																				
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant regulär beendet.																																																																																				
a: nach CONSORT 2010.																																																																																						

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

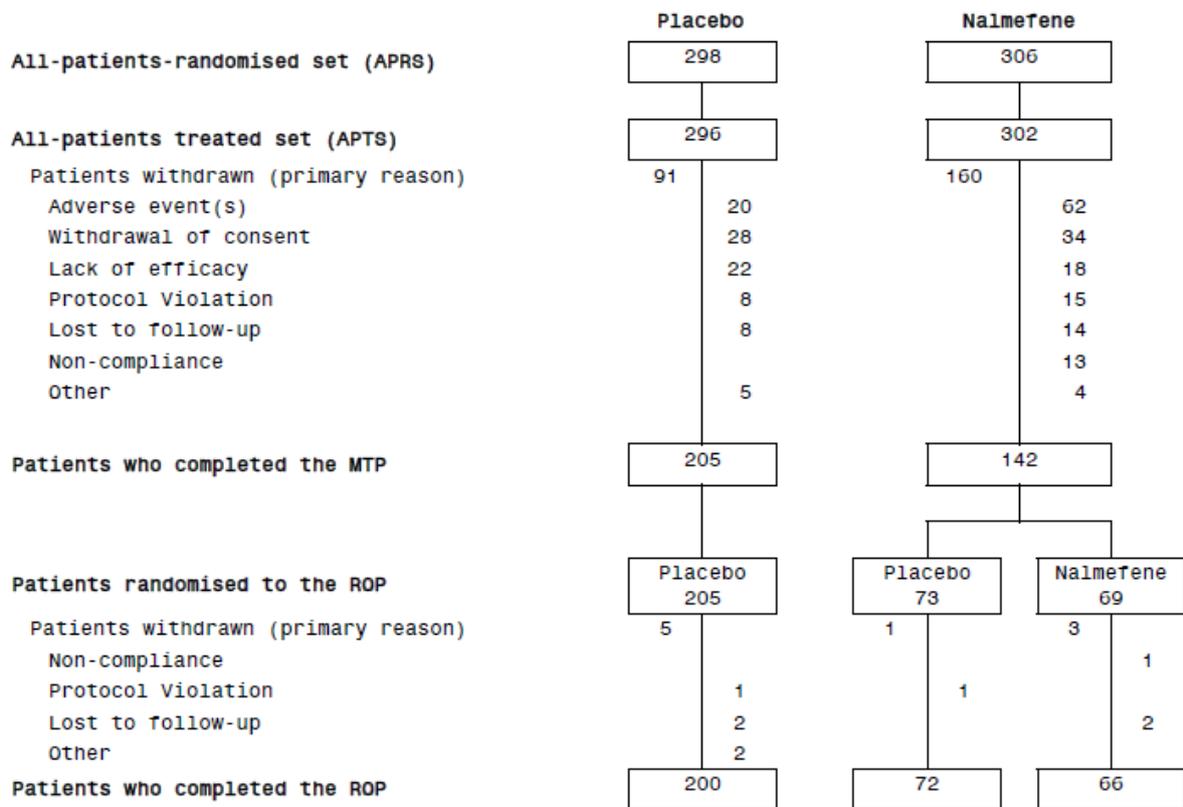


Tabelle 4-210 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 12023A

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Ziel war:</p> <ul style="list-style-type: none"> - die Untersuchung der Wirksamkeit von Nalmefen 20 mg als Bedarfsmedikation auf den Alkoholkonsum alkoholabhängiger Patienten basierend auf der Anzahl HDD/Monat und TAC/Tag über einen Behandlungszeitraum von 24 Wochen. <p>Sekundäre Ziele waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - die Untersuchung der Wirksamkeit von Nalmefen 20 mg als Bedarfsmedikation bei alkoholabhängigen Patienten über einen 24-wöchigen Behandlungszeitraum auf: <ul style="list-style-type: none"> °den Anteil an Respondern basierend auf verschiedenen Trinkparametern °Symptome der Alkoholabhängigkeit und klinischer Status °Leberfunktion und andere klinische Labortests zu Sicherheit °pharmakoökonomische Parameter - die Untersuchung von Absetzeffekten nach 24 Wochen Bedarfstherapie mit Nalmefen - die Untersuchung von Sicherheit und Verträglichkeit - die Untersuchung des Einflusses vom Genotyp auf den Behandlungserfolg
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>RCT, doppelblind, placebo-kontrolliert, parallel</p> <p><u>Zuteilungsverhältnis (1:1)</u> (randomisierte Patienten)</p> <p>Nalmefen n = 358; Placebo n = 360</p> <p><u>Vier sequentielle Studienperioden</u></p> <p>Screening Phase: 1-2 Wochen</p> <p>Hauptbehandlungsphase (MTP): 24 Wochen, doppelblind</p> <p>Auslaufphase (ROP): 4 Wochen doppelblind</p> <p>Safety Follow-up Phase: 4 Wochen</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Änderungen nach Studienbeginn</u></p> <p>Einschluss-, Ausschluss- und Abbruchkriterien spezifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> -keine wesentlichen Änderungen im Studienablauf <p>Patientenzahl:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Ein verblindeter Datenreview wies auf höhere Standardabweichungen und eine geringere Korrelation der co-primären Endpunkte als erwartet hin. Zur Erhaltung der power wurde daher die geplante Patientenzahl von 600 auf 700 erhöht (350 Patienten in jeder Behandlungsgruppe).
4	Probanden / Patienten	Patienten
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> -ambulante und stationäre Patienten -Alter \geq 18 Jahre -Alkoholabhängigkeit (Code 303.90) nach DSM-IV-TRTM -Blutalkoholkonzentration $<$ 0,02% -in den letzten 4 Wochen \geq 6 HDDs und ein \geq mittleres DRL ($>$ 20g Alkohol/Tag für Frauen und $>$ 40g Alkohol/Tag für Männer) -keine bestehende Schwangerschaft -Einverständniserklärung <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> -in den letzten 4 Wochen vor Screening $>$ 14 aufeinanderfolgende abstinente Tage -CIWA-Ar Score \geq 10 -DSM-IV Axis I Erkrankung außer Alkohol- und Nikotinabhängigkeit nach MINI -antisoziale Persönlichkeitsstörung nach MINI -andere Erkrankungen, deren Behandlung die Behandlung der Alkoholabhängigkeit überlagern bzw. beeinflussen könnte -Suizidgefahr -Delirium tremens oder Krampfanfälle nach Alkoholentzug in der Vergangenheit -kognitive Störungen, die einen Einfluss auf das Verständnis und die Durchführung der Studie haben -gegenwärtige Einnahme von Suchtmitteln außer Alkohol, Cannabis, Nicotin oder Benzodiazepinen -AST und/oder ALT $>$ 3mal als normal -während der letzten 3 Monate vor Screening Behandlung mit Disulfiram, Acamprosat, Topiramat, Naltrexon, Carbimid oder sonstigen Opioidantagonisten -während der letzten 2 Monate vor Screening Behandlung mit Antipsychotika und Antidepressiva
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	57 Zentren in Europa

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(7 in Belgien, 3 in Tschechien, 16 in Frankreich, 10 in Italien, 7 in Polen, 4 in Portugal, 10 in Spanien)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Nalmefen 20 mg oral Placebo oral Einnahme bei Bedarf, max. 1 Tablette/ Tag Alle Patienten erhielten zusätzlich eine motivierende auf Therapieadhärenz zielende psychosoziale Betreuung (BRENDA)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäre Zielkriterien:</u> HDD, TAC <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> RSDRL, CGI-S, CGI-I, Response (TAC, RLDR, CGI), NDD, ADS, DrInC-2R, GGT, ALT, MCV, CDT, SF36, EQ-5D utility index, VAS, RUMQ, BMRCQ, UE <u>Erhebungszeitpunkte:</u> TLFB (Woche -2/-1, 0, 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28) CGI-S (Woche -2/-1, 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28) CGI-I (Woche 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28) ADS (Woche -2/-1, 24) DrInC-2R (Woche -2/-1, 12, 24) GGT, ALT, MCV, %CDT (Woche -2/-1, 12, 16, 24, 28) SF36, EQ-5D, RUMQ-ADP, BMRCQ (Woche -2/-1, 12, 24) <u>Parameter zur Qualitätssicherung:</u> -Ratertraining und Zertifizierung -regelmäßiges Monitoring -Audits von Global Clinical Quality Assurance, H.Lundbeck A/S -Nutzung von Zentrallaboren
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Pharmakogenetik und klinischen Eigenschaften der Alkoholabhängigkeit wurde eine explorative pharmakokinetische Analyse in das Studiendesign aufgenommen (SA02, Ergebnisse nicht im Studienreport vom 5.10.2011 berichtet).
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es sollten mindestens 600 Patienten eingeschlossen werden basierend auf einer erwarteten Abbruchrate von 35 % in Monat 6 und unter Annahme einer Korrelation von 0,7

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zwischen den co-primären Variablen zur Wirksamkeit. Die Fallzahlbestimmung basierte auf der Standardabweichung von 7 HDDs für die Änderung der HDDs im Vergleich zum Ausgangswert bzw. 36,5g/Tag für die Änderung von TAC im Vergleich zum Ausgangswert. Mit einem Signifikanzniveau von 5 %, würden 300 Patienten in jeder Behandlungsgruppe eine Power von 90 % ergeben für die Ermittlung einer Differenz von 3 HDDs und 12 g/Tag TAC.</p> <p>Ein verblindeter Datenreview wies auf höhere Standardabweichungen und eine geringere Korrelation der co-primären Endpunkte als erwartet hin. Zur Erhaltung der power wurde daher die geplante Patientenzahl von 600 auf 700 erhöht (350 Patienten in jeder Behandlungsgruppe).</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Ein verblindeter Datenreview wies auf höhere Standardabweichungen und eine geringere Korrelation der co-primären Endpunkte als erwartet hin. Zur Erhaltung der power wurde daher die geplante Patientenzahl von 600 auf 700 erhöht (350 Patienten in jeder Behandlungsgruppe).</p> <p>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Patient zieht Einwilligung zurück -Entscheidung des Prüfarztes aus Gründen der Sicherheit und Wirksamkeit -Patient erhielt andere psychosoziale Intervention als BRENDA -Schwangerschaft während der Studie -Randomisierungscode für einen Patienten durch Prüfarzt gebrochen -Patient ohne follow-up -Patient nicht in Lage dem Behandlungsregime zu folgen nach Einschätzung des Prüfarztes (SA03) -zwei aufeinanderfolgende Visits durch den Patienten nicht erfolgt und mehrere Kontaktversuche gescheitert (SA03)
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Patienten im Verhältnis 1:1 entweder für Nalmefen oder Placebo randomisiert gemäß einer durch H.Lundbeck A/S computer-generierten Randomisierungsliste

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	-Randomisierungsnummern (zwischen R3001 und R5000) für insgesamt 2000 Patienten mit jeweils 1000 Nummern für jede Behandlungsgruppe -Blockrandomisierung in 4er Blöcken für eine ausgewogene Patientenzahl innerhalb jeder Behandlungsgruppe pro Studienzentrum -fortlaufende vierstellige Randomisierungsnummern pro Studienzentrum beginnend mit der niedrigsten
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Weder Prüfarzt noch jegliches sonstige in der Studie involviertes Personal sowohl im Studienzentrum als auch beim Sponsor hatten Kenntnis über die Behandlung der einzelnen Patienten bevor die Daten entblindet wurden.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Patienten im Verhältnis 1:1 entweder für Nalmefen oder Placebo randomisiert gemäß einer durch H.Lundbeck A/S computer-generierten Randomisierungsliste
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) und b) waren verblindet Weder Prüfarzt noch jegliches sonstige in die Studie involvierte Personal sowohl im Studienzentrum als auch beim Sponsor hatten Kenntnis über die Behandlung der einzelnen Patienten bevor die Daten entblindet wurden. Es wurden zwei Sets verschlossener Umschläge erstellt, die Details zur Studienmedikation für jeden Patienten enthielten. Jeweils ein Set wurde bei Global Pharmacovigilance, H. Lundbeck A/S bzw. beim Prüfarzt oder Apotheker hinterlegt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Studienmedikation waren gleichaussehende Tabletten (Nalmefen 20 mg und Placebo) zur oralen Verabreichung. Sie wurde in wallet cards zur Verfügung gestellt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Analyse der co-primären Zielkriterien:</u> Mixed model repeated measures (MMRM), ANCOVA, post-hoc ANCOVA, post-hoc analyses <u>Analyse der sekundären Hauptzielkriterien:</u> Logistic regression model (LREG), post-hoc analyses, MMRM, ANCOVA
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen für Patienten mit hohem oder sehr hohem Trinkrisikoniveau zu Studienbeginn; Verwendung von MMRM and

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		post-hoc ANCOVA, LREG model
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) <u>APRS (All patient randomised set)</u> Nalmefen n = 358 Placebo n = 360</p> <p>b) <u>APTS (All patient treated set)</u> Nalmefen n = 341 Placebo n = 337</p> <p>c) <u>FAS (Full analysis set)</u> Nalmefen n = 329 Placebo n = 326</p> <p>FAS (Full Analysis Set): Alle APTS Patienten, die mindestens ein valides post-baseline Assessment in der Behandlungsphase für beide co-primären Zielkriterien hatten und deren Alkoholkonsum auf mindestens mittlerem Risikoniveau gemäß WHO (>40g Alkohol/Tag für Männer und >20g Alkohol/Tag für Frauen) zu Studienbeginn lag.</p> <p><u>Patientenfluss für Subgruppenanalyse der Zielpopulation</u></p> <p><u>Beschreibung für Zielpopulation</u> Alle Patienten, deren Alkoholkonsum auf mindestens hohem Risikoniveau gemäß WHO (>60g Alkohol/Tag für Männer und >40g Alkohol/Tag für Frauen) zu Studienbeginn lag.</p> <p>a) <u>APRS (All patient randomised set)</u> Nalmefen n = 155 Placebo n = 162</p> <p>b) <u>APTS (All patient treated set)</u> Nalmefen n = 152 Placebo n = 158</p> <p>c) <u>FAS (Full analysis set)</u> Nalmefen n = 148 Placebo n = 155</p> <p>FAS (Full Analysis Set): Alle APTS Patienten, die mindestens ein valides post-baseline Assessment in der Behandlungsphase für beide co-primären Zielkriterien hatten und deren Alkoholkonsum auf mindestens hohem Risikoniveau gemäß WHO (>60g Alkohol/Tag für Männer und >40g Alkohol/Tag für Frauen) zu</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation					
		Studienbeginn lag.					
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen		Nalmefen		Placebo		
			n	(%)	n	(%)	
		Patienten (APRS)	358		360		
		Patienten (APTS)	341		337		
		Completer	201	59	210	62	
		Patienten mit Studienabbrüchen	140	41	127	38	
		Gründe für Studienabbrüche					
		Unerwünschte Ereignisse	15	4	8	2	
		Rücknahme der Einwilligung	52	15	43	13	
		Fehlende Wirksamkeit	7	2	13	4	
		Non-Compliance	8	2	6	2	
		Protokollverstoß	26	8	34	10	
		Ohne Follow-up	14	4	11	3	
		Andere Gründe	18	5	12	4	
		<u>Beschreibung für Zielpopulation</u>					
		Alle Patienten, deren Alkoholkonsum auf mindestens hohem Risikoniveau gemäß WHO (>60g Alkohol/Tag für Männer und >40g Alkohol/Tag für Frauen) zu Studienbeginn lag.					
				Nalmefen		Placebo	
				n	(%)	n	(%)
		Patienten (APRS)	155		162		
		Patienten (APTS)	152		158		
Completer	97	64	101	64			
Patienten mit Studienabbrüchen	45	30	44	28			
Patienten (FAS)	148		155				
Completer	103	70	111	72			
Patienten mit Studienabbrüchen	45	30	44	28			
Gründe für Studienabbrüche							
Unerwünschte Ereignisse	4	3	3	2			

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation				
		Rücknahme der Einwilligung	15	10	15	10
		Fehlende Wirksamkeit	4	3	8	5
		Non-Compliance	1	1	1	1
		Protokollverstoß	10	7	8	5
		Ohne Follow-up	3	2	4	3
		Andere Gründe	8	5	5	3
14	Aufnahme / Rekrutierung					
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	First patient first visit: 16. März 2009 Last patient last visit: 22. März 2011 Behandlungszeitraum: 24 Wochen Run-out Phase: 4 Wochen				
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant regulär beendet.				
a: nach CONSORT 2010.						

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

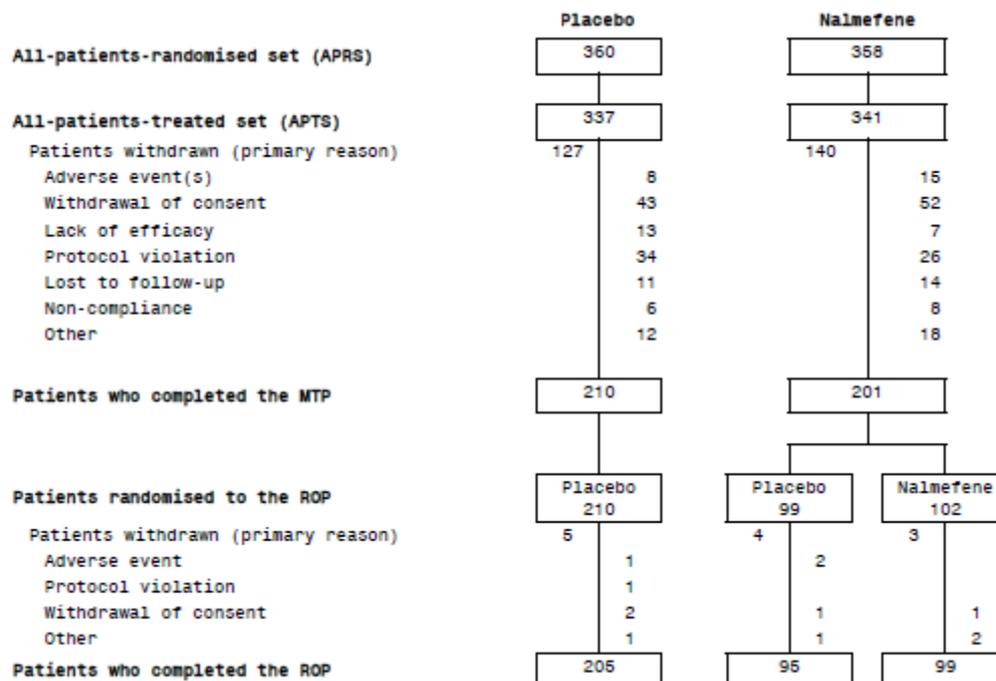


Tabelle 4-211 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 12013A

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Primäre Ziele:</u></p> <p><u>Sicherheit:</u> -Untersuchung von Sicherheit und Verträglichkeit von Nalmefen 20 mg als Bedarfsmedikation im Vergleich zu Placebo über einen Zeitraum von 52 Wochen bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit</p> <p><u>Wirksamkeit: (ergänzt mit SA04)</u> -Untersuchung der Wirksamkeit von Nalmefen 20 mg als Bedarfsmedikation auf den Alkoholkonsum alkoholabhängiger Patienten basierend auf der Anzahl HDD/Monat und TAC/Tag über einen Behandlungszeitraum von 24 Wochen (co-primäre Endpunkte).</p> <p><u>Sekundäre Ziele:</u></p> <p>-Untersuchung der Wirksamkeit von Nalmefen 20 mg als Bedarfsmedikation im Vergleich zu Placebo bei alkoholabhängigen Patienten über 24 Wochen auf: °den Anteil an Respondern basierend auf verschiedenen Trinkparametern °Symptome der Alkoholabhängigkeit und klinischer Status °Leberfunktion und andere klinische Labortests zu Sicherheit °pharmakoökonomische Parameter</p> <p>-Untersuchung der therapeutischen Langzeitwirkung von Nalmefen 20 mg als Bedarfsmedikation im Vergleich zu Placebo bei alkoholabhängigen Patienten über 52 Wochen auf: °die Reduktion des Alkoholkonsums °Symptome der Alkoholabhängigkeit und klinischer Status °Leberfunktion und andere klinische Labortests zu Sicherheit °pharmakoökonomische Parameter</p> <p>- die Untersuchung des Einflusses vom Genotyp auf den Behandlungserfolg</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>RCT, doppelblind, placebo-kontrolliert, parallel</p> <p><u>Zuteilungsverhältnis (3:1)</u> (randomisierte Patienten)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Nalmefen n = 509; Placebo n = 166</p> <p><u>Drei sequentielle Studienperioden</u></p> <p>Screening Phase: 2 Wochen zwischen Screening visit und Baseline</p> <p>Behandlungsphase: 52 Wochen, doppelblinde Behandlung, Bedarfsmedikation</p> <p>Safety follow-up Phase: 4 Wochen zwischen Abschlussuntersuchung oder nach Studienabbruch und Safety follow-up</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Änderungen nach Studienbeginn</u></p> <p>Einschluss-, Ausschluss- und Abbruchkriterien spezifiziert</p>
4	Probanden / Patienten	Patienten
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> -ambulante und stationäre Patienten -Alter \geq 18 Jahre -Alkoholabhängigkeit (Code 303.90) nach DSM-IV-TRTM -Blutalkoholkonzentration $<$ 0,02% bei der Screening Visite -in den letzten 4 Wochen \geq 6 HDDs -keine bestehende Schwangerschaft -Einverständniserklärung <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> -in den letzten 4 Wochen vor Screening $>$ 14 aufeinanderfolgende abstinente Tage -CIWA-Ar Score \geq 10 -DSM-IV Axis I Erkrankung außer Alkohol- und Nikotinabhängigkeit nach MINI -antisoziale Persönlichkeitsstörung nach MINI -andere Erkrankungen, deren Behandlung die Behandlung der Alkoholabhängigkeit überlagern bzw. beeinflussen könnte -Suizidgefahr -Delirium tremens oder Krampfanfällen ach Alkoholentzug in der Vergangenheit -kognitive Störungen, die einen Einfluss auf das Verständnis und die Durchführung der Studie haben -gegenwärtige Einnahme von Suchtmitteln außer Alkohol, Cannabis, Nicotin oder Benzodiazepinen -AST und/oder ALT $>$ 3mal als normal -während der letzten 3 Monate vor Screening

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlung mit Disulfiram, Acamprosat, Topiramat, Naltrexon, Carbimid oder sonstigen Opioidantagonisten -während der letzten 2 Monate vor Screening Behandlung mit Antipsychotika und Antidepressiva
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	60 Zentren in Europa (5 in Tschechien, 5 in Estland, 2 in Ungarn, 4 in Lettland, 2 in Litauen, 15 in Polen, 8 in Russland, 4 in der Slowakei, 10 in der Ukraine, 5 in Großbritannien)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Nalmefen 20 mg oral Placebo oral Einnahme bei Bedarf, max. 1 Tablette/ Tag Alle Patienten erhielten zusätzlich eine motivierende auf Therapieadhärenz zielende psychosoziale Betreuung (BRENDA)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäre Zielkriterien:</u> Sicherheit und Verträglichkeit (UE, Vital-, Laborparameter, BMI, EKG, POMS)</p> <p>Co-primäre Zielkriterien: HDD, TAC</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u> RSDL, CGI-S, CGI-I, Response (TAC, RLDRL, CGI), NDD, DrInC-2R, GGT, ALT, MCV, CDT, SF36, EQ-5D utility index, VAS, RUMQ, BMRCQ</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u> TLFB (Woche -2/-1, 0, 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52) CGI-S (Woche -2/-1, 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52) CGI-I (Woche 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52) DrInC-2R, GGT, ALT, MCV, %CDT (Woche -2/-1, 12, 24, 36, 52) SF36, EQ-5D, RUMQ-ADP, BMRCQ (Woche -2/-1, 12, 24, 36, 52) UE (Woche 0, 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52) Vitalparameter (Woche -2/-1, 0, 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52) Sicherheitslaborparameter (Woche -2/-1, 12, 24, 36, 52) Gewicht (Woche -2/-1, 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52) EKG (Woche -2/-1, 12, 24, 36, 52) POMS (Woche -2/-1, 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52) <u>Parameter zur Qualitätssicherung:</u> -Ratertraining und Zertifizierung -regelmäßiges Monitoring -Audits von Global Clinical Quality Assurance, H.Lundbeck A/S -Nutzung von Zentrallaboren
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Pharmakogenetik und klinischen Eigenschaften der Alkoholabhängigkeit wurde eine explorative pharmakokinetische Analyse in das Studiendesign aufgenommen (SA02, Ergebnisse nicht im Studienreport vom 03.11.2010 berichtet).
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es sollten mindestens 668 Patienten eingeschlossen werden basierend auf einer erwarteten Abbruchrate von 20 % in Monat 6 und unter Annahme einer Korrelation von 0,7 zwischen den co-primären Variablen zur Wirksamkeit. Die Fallzahlbestimmung basierte auf der Standardabweichung von 7 HDDs für die Änderung der HDDs im Vergleich zum Ausgangswert bzw. 36,5g/Tag für die Änderung von TAC im Vergleich zum Ausgangswert. Mit einem Signifikanzniveau von 5 %, würden 668 Patienten randomisiert im Verhältnis 3:1 eine Power von 90 % ergeben für die Ermittlung einer Differenz von 3 HDDs und 12 g/Tag TAC.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch: -Patient zieht Einwilligung zurück -Entscheidung des Prüfarztes aus Gründen der Sicherheit und Wirksamkeit -Patient erhielt andere psychosoziale Intervention als BRENDA -Schwangerschaft während der Studie -Randomisierungscode für einen Patienten durch Prüfarzt gebrochen -Patient ohne follow-up -Patient nicht in Lage dem Behandlungsregime zu folgen nach Einschätzung des Prüfarztes (SA03) -zwei aufeinanderfolgende Visits durch den Patienten nicht erfolgt und mehrere Kontaktversuche gescheitert (SA03)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Patienten im Verhältnis 3:1 entweder für Nalmefen oder Placebo randomisiert gemäß einer durch H.Lundbeck A/S computer-generierten Randomisierungsliste
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	-Randomisierungsnummern (zwischen R5001 und R7000) für insgesamt 2000 Patienten mit 500 Nummern für die Placebogruppe und 1500 Nummern für die Behandlungsgruppe mit Nalmefen -Blockrandomisierung in 4er Blöcken für eine ausgewogene Patientenzahl innerhalb jeder Behandlungsgruppe pro Studienzentrum -fortlaufende vierstellige Randomisierungsnummern pro Studienzentrum beginnend mit der niedrigsten
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Weder Prüfarzt noch jegliches sonstige in der Studie involviertes Personal sowohl im Studienzentrum als auch beim Sponsor hatten Kenntnis über die Behandlung der einzelnen Patienten bevor die Daten entblindet wurden.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Patienten im Verhältnis 3:1 entweder für Nalmefen oder Placebo randomisiert gemäß einer durch H.Lundbeck A/S computer-generierten Randomisierungsliste
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) und b) waren verblindet Weder Prüfarzt noch jegliches sonstige in die Studie involvierte Personal sowohl im Studienzentrum als auch beim Sponsor hatten Kenntnis über die Behandlung der einzelnen Patienten bevor die Daten entblindet wurden. Es wurden zwei Sets verschlossener Umschläge erstellt, die Details zur Studienmedikation für jeden Patienten enthielten. Jeweils ein Set wurde bei Global Pharmacovigilance, H. Lundbeck A/S bzw. beim Prüfarzt oder Apotheker hinterlegt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Studienmedikation waren gleichaussehende Tabletten (Nalmefen 20 mg und Placebo) zur oralen Verabreichung. Sie wurde in wallet cards zur Verfügung gestellt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Analyse der co-primären Zielkriterien:</u> Mixed model repeated measures (MMRM), ANCOVA, post-hoc ANCOVA, post-hoc analyses

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Analyse der sekundären Hauptzielkriterien:</u> Logistic regression model (LREG), MMRM,
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen für Patienten mit hohem oder sehr hohem Trinkrisikoniveau zu Studienbeginn; Verwendung von MMRM und post-hoc ANCOVA, LREG model
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) <u>APRS (All patient randomised set)</u> Nalmefen n = 509 Placebo n = 166</p> <p>b) <u>APTS (All patient treated set)</u> Nalmefen n = 501 Placebo n = 164</p> <p>c) <u>FAS (Full analysis set)</u> Nalmefen n = 415 Placebo n = 137</p> <p>FAS (Full Analysis Set): alle APTS Patienten, die mindestens ein valides post-baseline Assessment in der Behandlungsphase für beide co-primären Zielkriterien hatten und deren Alkoholkonsum auf mindestens mittlerem Risikoniveau gemäß WHO (>40g Alkohol/Tag für Männer und >20g Alkohol/Tag für Frauen) zu Studienbeginn lag.</p> <p><u>Patientenfluss für Subgruppenanalyse der Zielpopulation</u></p> <p>a) <u>APRS (All patient randomised set)</u> Nalmefen n = 145 Placebo n = 42</p> <p>b) <u>APTS (All patient treated set)</u> Nalmefen n = 144 Placebo n = 42</p> <p>c) <u>FAS (Full analysis set)</u> Nalmefen n = 141 Placebo n = 42</p> <p>FAS (Full Analysis Set): Alle APTS Patienten, die mindestens ein valides post-baseline Assessment in der Behandlungsphase für beide co-primären Zielkriterien hatten und deren Alkoholkonsum auf mindestens hohem Risikoniveau gemäß WHO (>60g Alkohol/Tag für Männer und >40g Alkohol/Tag für Frauen) zu Studienbeginn lag.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation					
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen		Nalmefen		Placebo		
			n	(%)	n	(%)	
		Patienten (APRS)	509		166		
		Patienten (APTS)	501		164		
		Completer	310	62	112	68	
		Patienten mit Studienabbrüchen	191	38	52	32	
		Gründe für Studienabbrüche					
		Unerwünschte Ereignisse	43	9	2	1	
		Rücknahme der Einwilligung	94	19	35	21	
		Fehlende Wirksamkeit	3	1	2	1	
		Non-Compliance	8	2	1	1	
		Protokollverstoß	17	3	5	3	
		Ohne Follow-up	12	2	3	2	
		Andere Gründe	14	3	4	2	
		<u>Beschreibung für Zielpopulation</u>					
		Alle Patienten, deren Alkoholkonsum auf mindestens hohem Risikoniveau gemäß WHO (>60g Alkohol/Tag für Männer und >40g Alkohol/Tag für Frauen) zu Studienbeginn lag.					
				Nalmefen		Placebo	
				n	(%)	n	(%)
		Patienten (APRS)	145		42		
		Patienten (APTS)	144		42		
Completer	77	53	28	67			
Patienten mit Studienabbrüchen	67	47	14	33			
Gründe für Studienabbrüche							
Unerwünschte Ereignisse	15		0				
Rücknahme der Einwilligung	32		10				
Fehlende Wirksamkeit	1		0				
Non-Compliance	3		1				

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation			
		Protokollverstoß	8	2	
		Ohne Follow-up	1	0	
		Andere Gründe	7	1	
14	Aufnahme / Rekrutierung				
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	First patient first visit: 24. März 2009 Last patient last visit: 3. November 2010 Behandlungszeitraum: 52 Wochen Safety follow-up Phase: 4 Wochen			
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant regulär beendet.			
a: nach CONSORT 2010.					

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

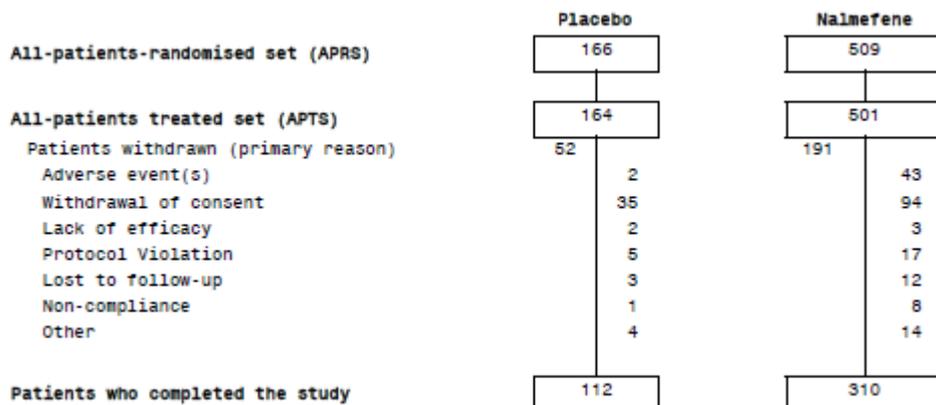


Tabelle 4-212 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CPH-101-801

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziele waren: - die Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Nalmefen 20 mg als Bedarfsmedikation auf die Reduktion von problematischem, starken Alkoholkonsum - die Untersuchung des Nutzens einer weiterführenden Behandlung über 28 Wochen hinaus mit Nalmefen als Bedarfsmedikation -die Untersuchung möglicher Rückfälle nach Abbruch der Behandlung
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	RCT, doppelblind, placebo-kontrolliert, parallel <u>Zuteilungsverhältnis (3:2)</u> (randomisierte Patienten) Nalmefen n = 242; Placebo n = 161 <u>Studienperioden</u> Screening Phase: max. 2 Wochen Hauptbehandlungsphase (MTP): 28 Wochen, Auslaufphase: 24 Wochen, doppelblind, optional für Nalmefen-Responder erneute Randomisierung auf Nalmefen oder Placebo
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine relevanten Änderungen
4	Probanden / Patienten	Patienten
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: -Schwierigkeiten Alkoholkonsum zu kontrollieren hinsichtlich Menge und Dauer oder ständiges Verlangen bzw. erfolglose Versuche zur Reduktion oder Kontrolle des Alkoholkonsums -Alter \geq 18 Jahre -in den letzten 12 Wochen \geq 18 HDDs (\geq 5 Drinks für Männer, \geq 4 Drinks für Frauen) -nüchtern bei Einschluss ohne schwere Absetzsymptomatik -keine bestehende Schwangerschaft -Einverständniserklärung Ausschlusskriterien: -in den letzten 12 Wochen vor Screening > 14 aufeinanderfolgende abstinente Tage -psychiatrische Erkrankungen,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Persönlichkeitsstörungen oder andere Erkrankungen, deren Behandlung die Behandlung der Alkoholabhängigkeit überlagern bzw. beeinflussen könnte</p> <ul style="list-style-type: none"> -Demenz, Anfallsleiden, geistige Einschränkungen, Enzephalopathie -schwere Leber – und Nierenerkrankungen -Delirium oder schwere Entzugserscheinungen oder Notwendigkeit einer stationären Detoxifikation -gegenwärtige Einnahme von Suchtmitteln oder illegalen Drogen -während der letzten 6 Monate Behandlung mit Disulfiram oder Naltrexon -während der letzten Woche Behandlung mit Opioidagonisten
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor: Biotie Therapies Corp 15 Zentren in Finnland
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Nalmefen 20 mg oral (nach 2 Wochen konnte die Dosis auf 40 mg erhöht bzw. auf 10 mg reduziert werden, nur nach Entscheidung des Prüfarztes)</p> <p>Placebo oral</p> <p>Einnahme bei Bedarf, max. 1 x/ Tag</p> <p>Alle Patienten erhielten zusätzlich Elemente einer nach BRENDA adoptierten psychosozialen Betreuung.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäre Zielkriterien:</u> HDD</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u> HazDD, VHDD, DA, DpW, DpDD, CGI ADS, DrInC, GGT, ALT, MCV, CDT</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u> TLFB (Screening, Baseline, Woche 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28) ADS (Screening, Woche 28) DrInC-2R (Screening, Woche 28)</p> <p><u>Parameter zur Qualitätssicherung:</u> -Training des Studienprotokolls, GCP Training des Studienpersonals während der Studie -regelmäßiges Monitoring -Audits von MedFiles Quality Assurance -Nutzung eines Zentrallabors</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Veränderung der Zielkriterien

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlbestimmung basiert auf der Festlegung eines klinisch signifikanten Unterschieds der durchschnittlichen HDDs von 3. Unter Annahme einer statistischen Power von 80 %, einem Signifikanzlevel von 5 % (two-sided) und einer drop-out Rate von 30 % ergab sich eine Fallzahl von 160. Um die Power auch für die Vergleiche in der randomisierten Auslaufphase zu erhalten, mussten 240 Patienten rekrutiert werden, die initial Nalmefen erhalten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch: -nicht tolerierbare unerwünschte Ereignisse -Patient zieht Einwilligung zurück -deutliche klinische Verschlechterung -fehlende Wirksamkeit -schlechte Compliance
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Patienten entweder für Nalmefen oder Placebo randomisiert mittels Blockrandomisierung
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung in 10er Blöcken, ausgeglichen für jedes Studienzentrum
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Das Verfahren PROC PLAN in Software SAS Release 8.01 TS Level 01M0 wurde verwendet. Drei Sets undurchsichtige nummerierte Umschläge lagen jeweils vor für: Studienzentrum, Sponsor und CRO.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Patienten entweder für Nalmefen oder Placebo randomisiert mittels Blockrandomisierung
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a), b) und c) waren verblindet Weder Prüfarzt noch jegliches sonstige in die Studie involvierte Personal sowohl im Studienzentrum als auch beim Sponsor hatten Kenntnis über die Behandlung der einzelnen Patienten bevor die Daten entblindet wurden. Drei Sets undurchsichtige nummerierte Umschläge lagen jeweils vor für: Studienzentrum, Sponsor und CRO. Nach Durchführung der Studie wurden die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ungeöffneten nummerierten Umschläge der Studienzentren und der CRO an den Sponsor geschickt.</p> <p>Der Behandlungscode wurde nur offengelegt, wenn:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Notfall aus Sicherheitsgründen -Notwendigkeit einer Änderung der Behandlung -Meldung eines SUEs an Behörden und Ethikkommissionen; in diesem Fall bricht der Sponsor den entsprechenden Code und der Prüfarzt bleibt verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Studienmedikation waren gleichaussehende Tabletten (Nalmefen 20 mg und Placebo) zur oralen Verabreichung. Sie wurde in Blister _Karten mit 10 Tabletten zur Verfügung gestellt.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Analyse der primären Zielkriterien:</u> ANOVA, linear mixed model, Poissonverteilung</p> <p><u>Analyse der sekundären Zielkriterien:</u> Logistic regression, ANOVA, Poisson regression, Cox's proportional hazards model, Kruskal-Wallis tests, ordinal logistic regression</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen für Patienten mit hohem oder sehr hohem Trinkrisikoniveau zu Studienbeginn
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Doppelblinde Behandlungsphase (28 Wochen)</p> <p>a) = b) = c) Nalmefen n = 242 Placebo n = 161</p> <p><u>Patientenfluss für Subgruppenanalyse der Zielpopulation</u></p> <p><u>Beschreibung für Zielpopulation</u> Alle Patienten, deren Alkoholkonsum auf mindestens hohem Risikoniveau gemäß WHO (>60g Alkohol/Tag für Männer und >40g Alkohol/Tag für Frauen) zu Studienbeginn lag.</p> <p>a) <u>APRS (All patient randomised set)</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																																																																																		
		Nalmefen n = 102 Placebo n = 75 b) <u>APTS (All patient treated set)</u> Nalmefen n = 99 Placebo n = 71 c) <u>FAS (Full analysis set)</u> Nalmefen n = 96 Placebo n = 70																																																																																																		
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">Nalmefen</th> <th colspan="2">Placebo</th> </tr> <tr> <th></th> <th>n</th> <th>(%)</th> <th>n</th> <th>(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patienten</td> <td>242</td> <td></td> <td>161</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Completer</td> <td>145</td> <td>46</td> <td>200</td> <td>68</td> </tr> <tr> <td>Patienten mit Studienabbrüchen</td> <td>97</td> <td>40</td> <td>51</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td>Gründe für Studienabbrüche Gesamt*</td> <td>93</td> <td>39</td> <td>49</td> <td>31</td> </tr> <tr> <td>Unerwünschte Ereignisse</td> <td>38</td> <td>16</td> <td>3</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Rücknahme der Einwilligung</td> <td>33</td> <td>14</td> <td>13</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>Fehlende Wirksamkeit</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>16</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Ohne Follow-up</td> <td>18</td> <td>8</td> <td>15</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>Andere Gründe</td> <td>1</td> <td>0,4</td> <td>2</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Geringere Patientenzahlen wegen fehlender Daten von acht Patienten</p> <p><u>Beschreibung für Zielpopulation</u> Alle Patienten, deren Alkoholkonsum auf mindestens hohem Risikoniveau gemäß WHO (>60g Alkohol/Tag für Männer und >40g Alkohol/Tag für Frauen) zu Studienbeginn lag.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">Nalmefen</th> <th colspan="2">Placebo</th> </tr> <tr> <th></th> <th>n</th> <th>(%)</th> <th>n</th> <th>(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patienten (APRS)</td> <td>102</td> <td></td> <td>175</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Patienten (APTS)</td> <td>99</td> <td></td> <td>71</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Completer</td> <td>60</td> <td>61</td> <td>42</td> <td>59</td> </tr> <tr> <td>Patienten mit Studienabbrüchen</td> <td>39</td> <td>39</td> <td>29</td> <td>41</td> </tr> <tr> <td>Gründe für Studienabbrüche</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Unerwünschte</td> <td>17</td> <td>17</td> <td>2</td> <td>3</td> </tr> </tbody> </table>					Nalmefen		Placebo			n	(%)	n	(%)	Patienten	242		161		Completer	145	46	200	68	Patienten mit Studienabbrüchen	97	40	51	32	Gründe für Studienabbrüche Gesamt*	93	39	49	31	Unerwünschte Ereignisse	38	16	3	2	Rücknahme der Einwilligung	33	14	13	8	Fehlende Wirksamkeit	3	1	16	10	Ohne Follow-up	18	8	15	9	Andere Gründe	1	0,4	2	1		Nalmefen		Placebo			n	(%)	n	(%)	Patienten (APRS)	102		175		Patienten (APTS)	99		71		Completer	60	61	42	59	Patienten mit Studienabbrüchen	39	39	29	41	Gründe für Studienabbrüche					Unerwünschte	17	17	2	3
	Nalmefen		Placebo																																																																																																	
	n	(%)	n	(%)																																																																																																
Patienten	242		161																																																																																																	
Completer	145	46	200	68																																																																																																
Patienten mit Studienabbrüchen	97	40	51	32																																																																																																
Gründe für Studienabbrüche Gesamt*	93	39	49	31																																																																																																
Unerwünschte Ereignisse	38	16	3	2																																																																																																
Rücknahme der Einwilligung	33	14	13	8																																																																																																
Fehlende Wirksamkeit	3	1	16	10																																																																																																
Ohne Follow-up	18	8	15	9																																																																																																
Andere Gründe	1	0,4	2	1																																																																																																
	Nalmefen		Placebo																																																																																																	
	n	(%)	n	(%)																																																																																																
Patienten (APRS)	102		175																																																																																																	
Patienten (APTS)	99		71																																																																																																	
Completer	60	61	42	59																																																																																																
Patienten mit Studienabbrüchen	39	39	29	41																																																																																																
Gründe für Studienabbrüche																																																																																																				
Unerwünschte	17	17	2	3																																																																																																

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation				
		Ereignisse				
		Rücknahme der Einwilligung	12	12	9	13
		Fehlende Wirksamkeit	2	2	10	14
		Ohne Follow-up	7	7	6	9
		Andere Gründe	1	1	2	3
14	Aufnahme / Rekrutierung					
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	First patient first visit: 17. Dezember 2001 Last patient last visit: 6. Juni 2003 Behandlungszeitraum: 28 Wochen Randomisierte Auslaufphase: 24 Wochen				
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant regulär beendet.				
a: nach CONSORT 2010.						

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

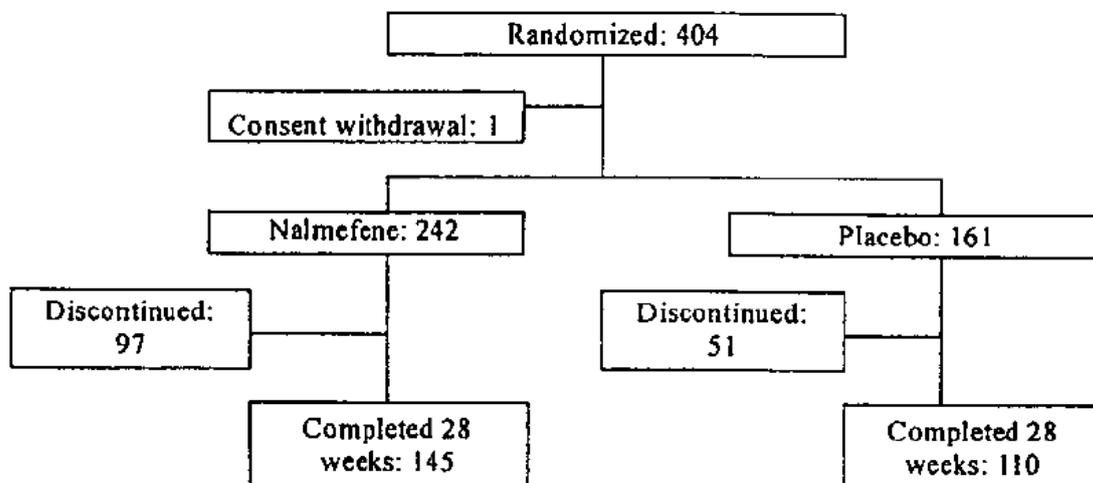


Tabelle 4-213 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **Balldin 2003 (NTX04)**

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel dieser Studie war es, Wirksamkeit und Sicherheit von Naltrexon über einen Zeitraum von 24 Wochen bei alkoholabhängigen Patienten zu untersuchen. Außerdem sollte untersucht werden, ob die Art der Psychotherapie (CBT oder ST) unterschiedliche Einflüsse auf das Therapieergebnis hat.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	RCT, doppelblind, parallel; Naltrexon 50 mg + CBT (n = 25) Placebo + CBT (n = 30) Naltrexon 50 mg+ ST (n = 31) Placebo + ST (n = 32)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	keine
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> ambulante erwachsene Patienten, 18-65 Jahre, Alkoholabhängigkeit nach DSM-IV, in den letzten 60 Tagen vor Studienbeginn \geq 20 HDD (\geq 5 DpD für Männer, \geq 4 DpD für Frauen, allgemeine Schulpflicht erfüllt, dauerhafter Wohnsitz, \leq 14 abstinenten Tage vor Studienbeginn <u>Ausschlusskriterien:</u> Klinischer Nachweis oder Anamnese von signifikanter zerebraler, kardiovaskulärer, hepatischer, renaler, gastrointestinaler, metabolischer oder sonstiger systemischer (z.B. Krebs) Erkrankung oder Einnahme von Medikamenten, die auf eine derartige Erkrankung hindeuten, Laborwerte, die auf eine Lebererkrankung hindeuten, d.h. Alaninaminotransferase (ALT)- oder Aspartataminotransferase (AST)-Werte mehr als 3-fache der maximalen Laborreferenzwerte (für beide 0,8 μ kat/L) oder ein Gesamtbilirubin-Wert $>$ 35 μ mol/L

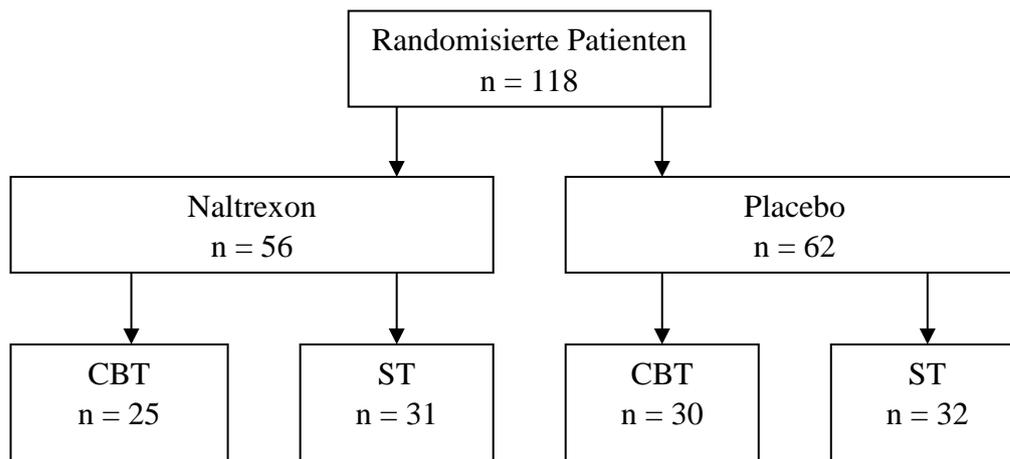
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(Maximumreferenzwert 20µmol/L), Frühere oder gegenwärtige bedeutende psychiatrische Erkrankung, Suizidlabilität, starke, aggressive Impulse oder Hirnschädigung entsprechend der Einschätzung des Psychiaters während des ausführlichen klinischen Interviews Missbrauch oder Abhängigkeit von anderen psychotropen Substanzen (außer Nikotin) innerhalb der letzten 6 Monate vor Studienbeginn Gegenwärtig Einnahme von Disulfiram, Acamprosat, Naltrexon, Kalziumcarbamid, Benzodiazepine, Lithium, Buspiron oder anderer psychotroper Substanzen, Schwangere oder stillende Frauen Frauen ohne Verwendung von zuverlässiger Kontrazeption</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Rekrutierung der Patienten aus früheren oder gegenwärtigen lokalen Alkoholbehandlungsprogrammen oder durch Anzeigen in lokalen Zeitungen; Durchführung der Studie in zehn Zentren in Schweden</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Placebo-Run-in: 1 Woche Danach 24 Wochen: Naltrexon 50 mg + CBT (n = 25) Placebo + CBT (n = 30) Naltrexon 50 mg+ ST (n = 31) Placebo + ST (n = 32) Einmal tägliche Einnahme einer Naltrexon 50-mg-Tablette oder einer identisch aussehenden Placebo-Tablette. Behandlungszeitraum: 24 Wochen Während der 24-wöchigen Studiendauer insgesamt 9 Sitzungen (40-60 Minuten) mit Kognitiver Verhaltenstherapie (CBT) oder supportiver Therapie (ST; unterstützend und motivierend)</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäre Zielkriterien:</u> HDD, CDT <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> Zeit bis zum ersten HDD, DD (%), ACpDD, OCDS, ASI, SCL-90 GGT, ALT, AST <u>Erhebungszeitpunkte:</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienvisiten in den ersten 12 Wochen 2-wöchentlich, in den Wochen 12-24 4-wöchentlich</p> <p>Trinkparameter > bei jeder Studienvisite</p> <p>ALT, AST, GGT > Woche Screening, Woche 0, 12, 24</p> <p>CDT > bei jeder Studienvisite</p> <p>ASI, SCL-90 > Woche 0, 12, 24</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Für die Fallzahlplanung wurde die Effektgröße von Naltrexon hinsichtlich der Zeit bis zum ersten HDD aus zwei früheren, 12-wöchigen Studien als Basis verwendet. Unter der Annahme, dass der Wirksamkeitsunterschied zwischen Naltrexon und Placebo in dieser 24-wöchigen Studie mindestens von gleichem Ausmaß sein wird, werden 40-45 Patienten pro Behandlungsarm (insgesamt 90) benötigt, um 80% Power und ein Signifikanzniveau von 5% zu erreichen.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	entfällt
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungsliste mit eindeutigen, fortlaufenden Patientennummern wurde zentral erstellt. Die mit den fortlaufenden Nummern gelabelte Studienmedikation wurde vom Hersteller in den USA ausgeliefert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Es erfolgte eine Blockrandomisierung in Viererblöcken.</p> <p>Die Randomisierung war nach Studienzentren stratifiziert</p>
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	<p>Die Verdeckung der Gruppenzuteilung erfolgte durch Verwendung fortlaufend nummerierter, versiegelter, schwarzer Umschläge.</p> <p>Die Prüfarzte hatten keine Kenntnis von der Größe der Randomisierungsblöcke.</p> <p>Die Studienmedikation wurde mit fortlaufenden Nummern ausgeliefert.</p> <p>Der schwedische Statistiker, der die Randomisierung für die Psychotherapie (ST oder CBT) durchführte, kannte die Blockgröße, nicht aber den Randomisierungscode für die Studien-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		medikation.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Am Tag der Randomisierung erhielt jeder Patient einen versiegelten, schwarzen Umschlag, der gemeinsam mit einer Person des lokalen Studienpersonals im Studienzentrum geöffnet wurde und die zugeordnete Nummer sowie die zugeteilte psychologische Therapie enthielt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) + b) + c) Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Zuordnung der Patienten in die Behandlungsgruppen war verblindet. Die Zuordnung in ein bestimmtes Regime wurde für alle Studienzentren zentralisiert, gemeinsam durchgeführt, so dass von den Prüfarzten nicht berechnet werden konnte, in welche Gruppe der jeweilige Patient kommen würde. Die Patienten, wie auch das Studienpersonal waren hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Gleichaussehende Tabletten für Naltrexon und Placebo, verabreicht in Fläschchen
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Intention-to-treat-Analyse Gruppenunterschiede: generalisiertes lineares Modell der repeated-measure ANOVA mit den Baselinewerten der jeweiligen Variablen als Kovariate Zeit bis zum ersten HDD: Kaplan-Meier-Schätzung und log-rank Test Unerwünschte Ereignisse: Fisher's Exakt Test 2-seitige Tests mit einem Signifikanzniveau $p=0,05$
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Analyse von OCDS, CDT und Leberenzymen in Subgruppen von Patienten, bei vorhandenen Daten beim letzten Studienbesuch in Woche 24
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) + b) + c) Naltrexon 50 mg + CBT (n = 25) Placebo + CBT (n = 30) Naltrexon 50 mg+ ST (n = 31) Placebo + ST (n = 32)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	25 Studienabbrecher aufgrund eines schweren Rückfalls; Ein Patient aus der Placebo+CBT Gruppe starb durch Ersticken während einer Alkoholintoxikation eine Woche vor Studienende. Keine weitere Spezifizierung
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studienaufnahme erfolgte ab Dezember 1995 und dauerte 6 Monate. Die Studie wurde im Dezember 1996 beendet.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Studienende
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Es gab 26 Studienabbrecher ohne weitere Spezifikation.

Abbildung 4-92: Flow-Chart zum Patientenfluss für die Studie Balldin 2003 (NTX04)

Tabelle 4-214 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **Heinälä 2001 (NTX17)**

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Bestätigung früherer Ergebnisse zur Wirksamkeit von Naltrexon sowie Untersuchung neuer Strategien zur Steigerung der Wirksamkeit von Naltrexon bei Alkoholabhängigkeit
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	RCT, doppelblind, parallel, faktoriell; Naltrexon 50 mg + CCT (n = 34) Placebo + CCT (n = 33) Naltrexon 50 mg+ SBT (n = 29) Placebo + SBT (n = 25) 12 Wochen Einnahme einmal täglich Danach 20 Wochen Einnahme als Bedarfsmedikation, d.h. wenn ein Risiko zum Alkoholkonsum vorhanden ist oder das Verlangen nach Alkohol zu übermächtig wird
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	keine
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> Ambulante erwachsene Patienten 21-65 Jahre, Alkoholabhängigkeit nach DSM-IV, Mittlerer Alkoholkonsum in den letzten 30 Tagen vor Studienbeginn ≥ 5 DpD, Stabile Lebenssituation, Vorhandensein eines begleitenden Berichterstatters <u>Ausschlusskriterien:</u> Sonstiger aktueller Drogenmissbrauch oder Drogenabhängigkeit (inkl. Marihuana) Anamnese eines Opiatmissbrauchs Aktuelle Majore psychiatrische Erkrankung gemäß DSM-IV bestimmt mittels Strukturiertem Klinischem Interview Bedenklicher oder instabiler Gesundheitszustand Aktuelle Einnahme von psychotroper oder antikonvulsiver Medikation oder von Disulfiram ALT oder AST > 250IU
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Monozentrische Studie in Helsinki, Finnland Rekrutierung der Patienten mittels Anzeigen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	RCT, doppelblind, parallel, faktoriell; Naltrexon 50 mg + CCT (n = 34) Placebo + CCT (n = 33) Naltrexon 50 mg+ SBT (n = 29) Placebo + SBT (n = 25) 1 Woche Placebo-Run-in Dann 12 Wochen Einnahme der Studienmedikation einmal täglich Danach 20 Wochen Einnahme als Bedarfsmedikation, d.h. wenn ein Risiko zum Alkoholkonsum vorhanden ist oder das Verlangen nach Alkohol zu übermächtig wird Begleitende Gruppensitzungen (Woche 1, 2, 5 und 12) mit entweder Kognitiver Verhaltenstherapie (CCT; Ziel Bewältigung von Ausrutschern „Coping-skills“) oder Supportiver Verhaltenstherapie (SBT; Ziel: Unterstützung der kompletten Abstinenz)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäre Zielkriterien:</u> Rückfallrate zum HD (Def. ≥ 5 DpD oder ≥ 5 DDpW oder bei Studienvisite betrunken) <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> Alkoholkonsum (TAC), OCDS, UEs, Leberenzyme <u>Erhebungszeitpunkte:</u> Studienvisiten in Woche 0, 1, 2, 3, 5, 8, 12, 16, 24 und 32 Telefonkontakt in Woche 20 und 28 Erhebung des Trinkverhaltens mittels Trinktagebüchern zu jedem Studienkontakt OCDS, Leberenzymwerte 2-wöchentlich oder monatlich
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	k.A.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	entfällt
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierte Zuteilung; keine detaillierteren Angaben
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung,	k.A.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation				
	Stratifizierung)					
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Randomisierte Zuteilung; Herstellung und Verteilung der Studienmedikation durch die Universitätsapothek der Universität Helsinki unter Verwendung von identisch aussehenden, undurchsichtigen Kapseln				
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	k.A.				
11	Verblindung					
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) und b) und c) Sowohl Patient als auch Studienpersonal waren bei dieser doppelblinden Studie hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.				
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Identisch aussehende, undurchsichtige Kapseln für Naltrexon und Placebo				
12	Statistische Methoden					
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Keine detaillierte Beschreibung im Methodenteil; Folgende statistische Methoden wurden zur Darstellung der Zielkriterien im Ergebnisteil verwendet: Intention-to-treat-Analyse Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse, Fisher-Exakt-Test, t-Test, Interaktionstest mittels χ^2 -Test				
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	keine				
-	Resultate					
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)					
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) = b) = c) Naltrexon 50 mg + CCT (n = 34) Placebo + CCT (n = 33) Naltrexon 50 mg+ SBT (n = 29) Placebo + SBT (n = 25)				
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Keine detaillierte Aufschlüsselung nach Gruppen oder Angabe der Abbruchgründe <table border="1" data-bbox="906 1899 1407 1995"> <thead> <tr> <th></th> <th>Gesamt n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Randomisiert</td> <td>121 (100)</td> </tr> </tbody> </table>		Gesamt n (%)	Randomisiert	121 (100)
	Gesamt n (%)					
Randomisiert	121 (100)					

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation								
		<table border="1"> <tr> <td>Completer Woche 12</td> <td>101 (83,5)</td> </tr> <tr> <td>Abbrüche Woche 12</td> <td>20 (16,5)</td> </tr> <tr> <td>Completer Woche 32</td> <td>84 (69,4)</td> </tr> <tr> <td>Abbrüche Woche 32</td> <td>37 (30,6)</td> </tr> </table>	Completer Woche 12	101 (83,5)	Abbrüche Woche 12	20 (16,5)	Completer Woche 32	84 (69,4)	Abbrüche Woche 32	37 (30,6)
Completer Woche 12	101 (83,5)									
Abbrüche Woche 12	20 (16,5)									
Completer Woche 32	84 (69,4)									
Abbrüche Woche 32	37 (30,6)									
14	Aufnahme / Rekrutierung									
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	k.A.								
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Reguläres Studienende								

a: nach CONSORT 2010.

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

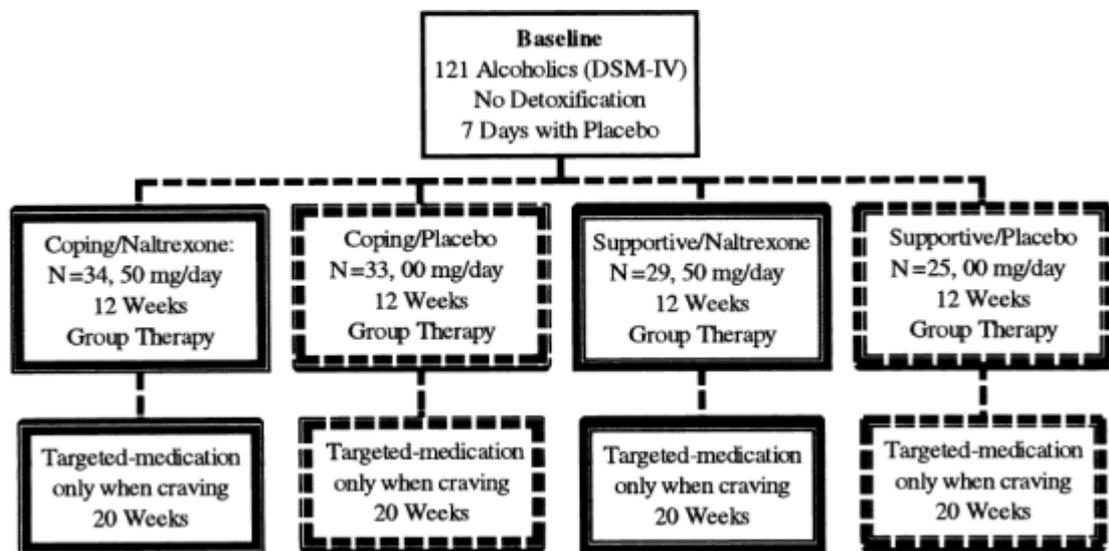


Abbildung 4-93: Flow-Chart zum Patientenfluss für die Studie Heinälä 2001 (NTX17)

Tabelle 4-215 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **Morris 2001 (NTX 29)**

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit von Naltrexon bei Alkoholabhängigkeit bei männlichen Alkoholikern
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	RCT, Placebo-kontrolliert, parallel Naltrexon n=55 Placebo n= 56
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	k.A.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> Männer mit Alter von 18-65 Jahren Aktuelle DSM-III-R Diagnose für Alkoholabhängigkeit Michigan Alcohol Screening Tests-Wert ≥ 5 Wohnort innerhalb von 1,5 Stunden Fahrweg zum Krankenhaus Mind. 3 Tage und max. 30 Tage Abstinenz vor Studieneinschluss <u>Ausschlusskriterien:</u> Sonstiger aktueller Drogenmissbrauch oder Drogenabhängigkeit (einschließlich Cannabis, außer Nikotin) Aktueller Opiatgebrauch (einschließlich Opiate in Analgetika) oder Einnahme von Disulfiram Bilirubinspiegel oberhalb des normalen Laborbereichs Alaninaminotransferase (ALT)-Spiegel mehr als das 5-Fache über dem Normwert Akute psychotische Erkrankung, Demenz, suizidales Verhalten
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Austin and Repatriation Medical Centre in Melbourne, Australien
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Naltrexon 50mg/d Placebo 1 x täglich Einmal tägliche, orale Einnahme identisch aussehender Tabletten während der Studiendauer von 12 Wochen Während der gesamten 12 Wochen wöchentliche, 1,5 stündige Sitzungen mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Gruppenpsychoedukation und sozialer Unterstützung
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäre Zielkriterien:</u> Erhaltung der Abstinenz (keine Aufnahme von Alkohol) Rückfall zum Alkoholkonsum definiert als ≥ 5 DpD (1 Standardgetränk = 10g Alkohol) oder ≥ 5 DDpW oder Atemalkoholwert $> 100\text{mg/dl}$ am mind. 2 aufeinanderfolgenden Wochen)</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien</u> für Patienten, die den Alkoholkonsum wieder begonnen haben: DDpW DpW DD/12 Wochen D/12 Wochen abstinente Tage (%) DpDD</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u> Trinkparameter $>$ bei jedem der wöchentlichen Studienvisiten GGT $>$ Woche 0, 4, 8, 12 ALT $>$ Woche 0, 12</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	k.A.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	k.A.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	k.A.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zuteilung der Studienmedikation erfolgte randomisiert, keine genaueren Angaben
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	k.A.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Verwendung von identisch aussehenden Tabletten Patienten und Studienpersonal waren hinsichtlich der Gruppenzuteilung verblindet
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte	k.A.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) + b) + c) doppelblinde Studie, Patienten und Studienpersonal waren hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet, Die Gruppensitzungen wurden von einem Kliniker durchgeführt, der unabhängig vom Studienpersonal und ebenfalls verblindet gegenüber der Pharmakotherapie war
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Gleichaussehende Placebo- bzw. Naltrexon-Tabletten
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Angabe der Ergebnisse als Mittelwert (\pm Standardabweichung), Häufigkeiten und Verhältnissen (%) Gruppen unterschiede wurden je nach Variable mittels t-Test, ANOVA, χ^2 -Test untersucht Zeit bis zum ersten D und Rückfall zum Alkoholkonsum wurde mittels Kaplan-Meier-Analyse berechnet Analyse mit zweiseitigen Tests mit einem Signifikanzlevel von $p=0,05$
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Analyse mit Completern (observed cases), also mit Patienten, die die 12-wöchige Studie abgeschlossen haben
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) = b) = c) Naltrexon n=55 Placebo n= 56
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Naltrexon: insgesamt 17 abgebrochene Patienten Placebo: insgesamt 23 abgebrochene Patienten <u>Gründe (keine genauen Angaben zur Verteilung in den Gruppen):</u> Lost to follow up n=6 Arbeitsverpflichtungen n=4 Patientenwunsch n= 3

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Krankenhausaufnahme n=3 Medizinische Komplikation n= 1 Keine Kooperation mit Studienprozessen n=1 Verschlechterung des Depressions- und Angststatus n=3 Bedarf an narkotischen Analgetika n=1 Klinischer Rückfall, der zu keiner Kooperation mit dem Studienprotokoll führte n=18 (Naltrexon n=7, Placebo n=11)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Rekrutierungsphase von 3 Jahren
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	k.A.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

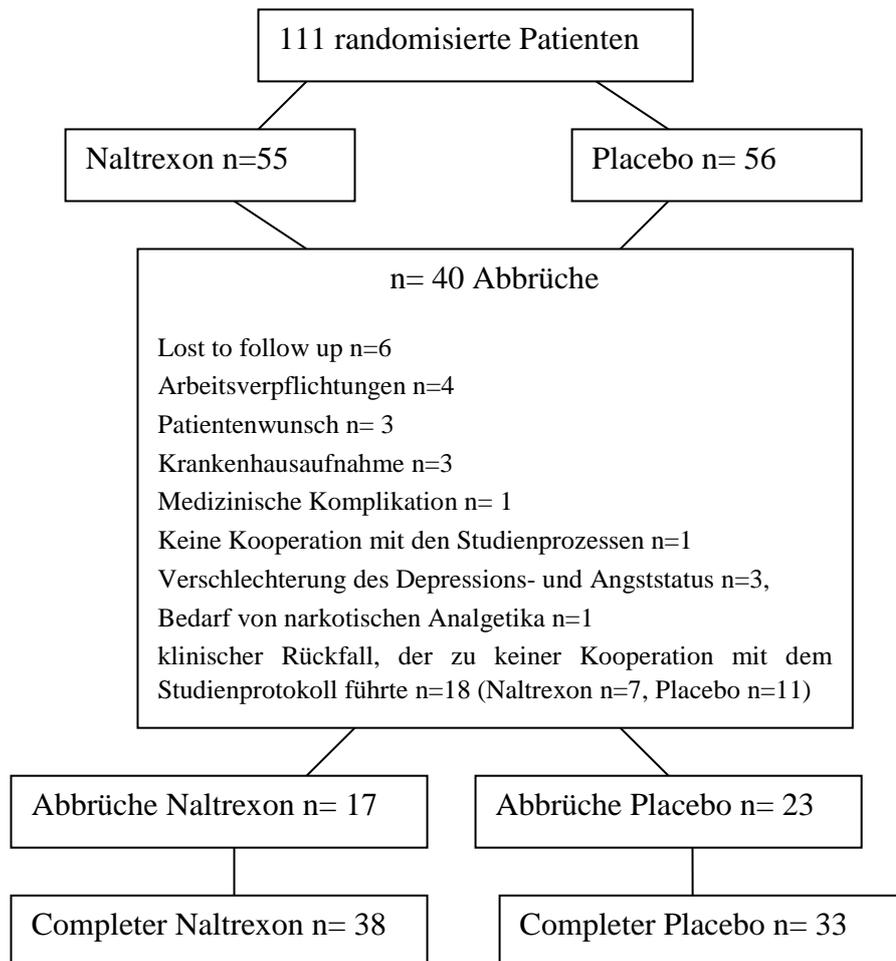


Abbildung 4-94: Flow-Chart zum Patientenfluss für die Studie Morris 2001 (NTX29)

Tabelle 4-216 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **O'Malley 2003 (NTX 33)**

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Publikation beschreibt 3 miteinander verknüpfte, aber eigenständige Studien. In die Bewertung fließt Studie 2 ein, die im Weiteren dargestellt wird. <u>Studie 2:</u> Auswertung, ob die Weiterbehandlung mit Naltrexon für zusätzliche 6 Monate wirksam ist in der Aufrechterhaltung der initialen Response auf die Kurzzeitbehandlung mit Naltrexon und PCM
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<u>Studie 2:</u> <u>RCT, doppelblind, parallel</u> Naltrexon 50mg/d +PCM n=26 Placebo + PCM n=27
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	k.A.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien für Studie 2:</u> Responder aus Studie 1 (Definition: ≤ 2 HDD innerhalb der letzten 28 Tage der Studie; HDD = ≥ 5 DpD für Männer oder ≥ 4 DpD für Frauen) Einnahme von mindestens 60% der Studienmedikation in Studie 1 [Ergänzende Darstellung für Studie 1 <u>Einschlusskriterien:</u> Ambulante Patienten Alter: 18 – 65 Jahre Gegenwärtige Alkoholabhängigkeit gemäß DSM-III-R 5-30 Tage Abstinenz vor Studieneinschluss <u>Ausschlusskriterien:</u> Gegenwärtige DSM-III-R-Diagnose für Kokainmissbrauch oder eine andere Substanzabhängigkeit außer Alkohol Gegenwärtige DSM-III-R-Diagnose für eine Opiatabhängigkeit oder aktueller Opiatgebrauch Signifikante psychiatrische Probleme (z.B. Suizidgefahr, Psychose, aktuelle manische Episode) Instabile pharmakologische Behandlung einer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		psychiatrischen Erkrankung Instabile oder signifikante medizinische Bedingungen Nachweis einer schweren Leberschädigung (z.B. Aspartataminotransferase (AST)- oder Alaninaminotransferase (ALT)-Werte mehr als das 3-fache des Referenzbereiches) > 30 Tage Abstinenz Eine intensivere Behandlung erforderlich > 5 vorangegangene Behandlungsphasen Keinen dauerhaften Wohnsitz oder Telefon]
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Rekrutierung der Teilnehmer durch Zeitungsanzeigen oder von Patienten, die zur Behandlung an die ambulante „Alcohol Treatment Unit“ des Connecticut Mental Health Centers in New Haven kamen. Ein staatlich unterstütztes „Mental-health-Center“, welches an die Yale Universität angeschlossen ist.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Studie 2:</u> Naltrexon 50mg/d +PCM n=26 Placebo + PCM n=27 Einmal tägliche Einnahme einer Naltrexon 50-mg-Tablette oder einer identisch aussehenden Placebo-Tablette. Die Sitzungen (15-20 Minuten) für PCM wurden innerhalb des ersten Monats der Studie zweimal pro Woche und im Anschluss daran einmal pro Monat durchgeführt.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäre Zielkriterien:</u> Responder (Definition: ≤ 2 HDD innerhalb von 28 aufeinanderfolgenden Tagen während der Studie; HDD = ≥ 5 DpD für Männer oder ≥ 4 DpD für Frauen) Abstinente Tage in % <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> DpDD Rückfall bis zum ersten HDD GGT OCDS <u>Erhebungszeitpunkte:</u> zweiwöchentlich in den ersten 4 Wochen, danach für den Rest der Studie 4-wöchentlich GGT > Erhebung 4-wöchentlich <u>Parameter zur Qualitätssicherung:</u> Erhebung durch unabhängigen Begutachter, GGT-Analyse in einem Zentrallabor

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	k.A.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	k.A.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	k.A.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung zu Placebo oder Naltrexon zentral mittels computergenerierter Liste
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	k.A.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zufällige Zuteilung zu Placebo oder Naltrexon durch einen Apotheker mittels computergenerierter Liste Das gesamte, weitere Studienpersonal war gegenüber der Zuteilung der Pharmakotherapie verblindet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Zufällige Zuteilung zu Placebo oder Naltrexon durch einen Apotheker mittels computergenerierter Liste Das gesamte, weitere Studienpersonal war gegenüber der Zuteilung der Pharmakotherapie verblindet.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Studie 2 ist eine doppelblinde Studie. Sowohl der Patient als auch das Studienpersonal waren gegenüber der Pharmakotherapie verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Verwendung von identisch aussehender Studienmedikation (Tabletten)
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Auswertung auf Basis der beobachteten Daten Kategoriale Variable > χ^2 -Test oder Fischer-Exakt-Test (2-seitig) Kontinuierliche Variable > Varianzanalysen Längsschnittdaten mit wiederholten Messungen > Random-Coefficient-Regressionsanalyse (unter der Annahme, dass individuell fehlende Daten den gleichen linearen Verlauf haben, wie die beobachteten)
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	k.A.
-	Resultate	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																											
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)																												
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) = b) = c) Studie 2: Naltrexon 50mg/d +PCM n=26 Placebo + PCM n=27																											
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Studie 2: <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Naltrexon + PCM (n)</th> <th>Placebo + PCM (n)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Randomisiert</td> <td>26</td> <td>27</td> </tr> <tr> <td>Completer</td> <td>17</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>Komplette Daten zum Trinkverhalten liegen vor</td> <td>25</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>Abbruchgründe</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Klinische Verschlechterung</td> <td>4</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td> Lost-to-Follow-up</td> <td>1</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td> Termin-/Entfernungskonflikt</td> <td>2</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td> Unerwünschte Ereignisse</td> <td>2</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>		Naltrexon + PCM (n)	Placebo + PCM (n)	Randomisiert	26	27	Completer	17	13	Komplette Daten zum Trinkverhalten liegen vor	25	24	Abbruchgründe			Klinische Verschlechterung	4	10	Lost-to-Follow-up	1	2	Termin-/Entfernungskonflikt	2	2	Unerwünschte Ereignisse	2	0
	Naltrexon + PCM (n)	Placebo + PCM (n)																											
Randomisiert	26	27																											
Completer	17	13																											
Komplette Daten zum Trinkverhalten liegen vor	25	24																											
Abbruchgründe																													
Klinische Verschlechterung	4	10																											
Lost-to-Follow-up	1	2																											
Termin-/Entfernungskonflikt	2	2																											
Unerwünschte Ereignisse	2	0																											
14	Aufnahme / Rekrutierung																												
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Rekrutierung von 1993 bis 1997																											
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	k.A.																											
a: nach CONSORT 2010.																													

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

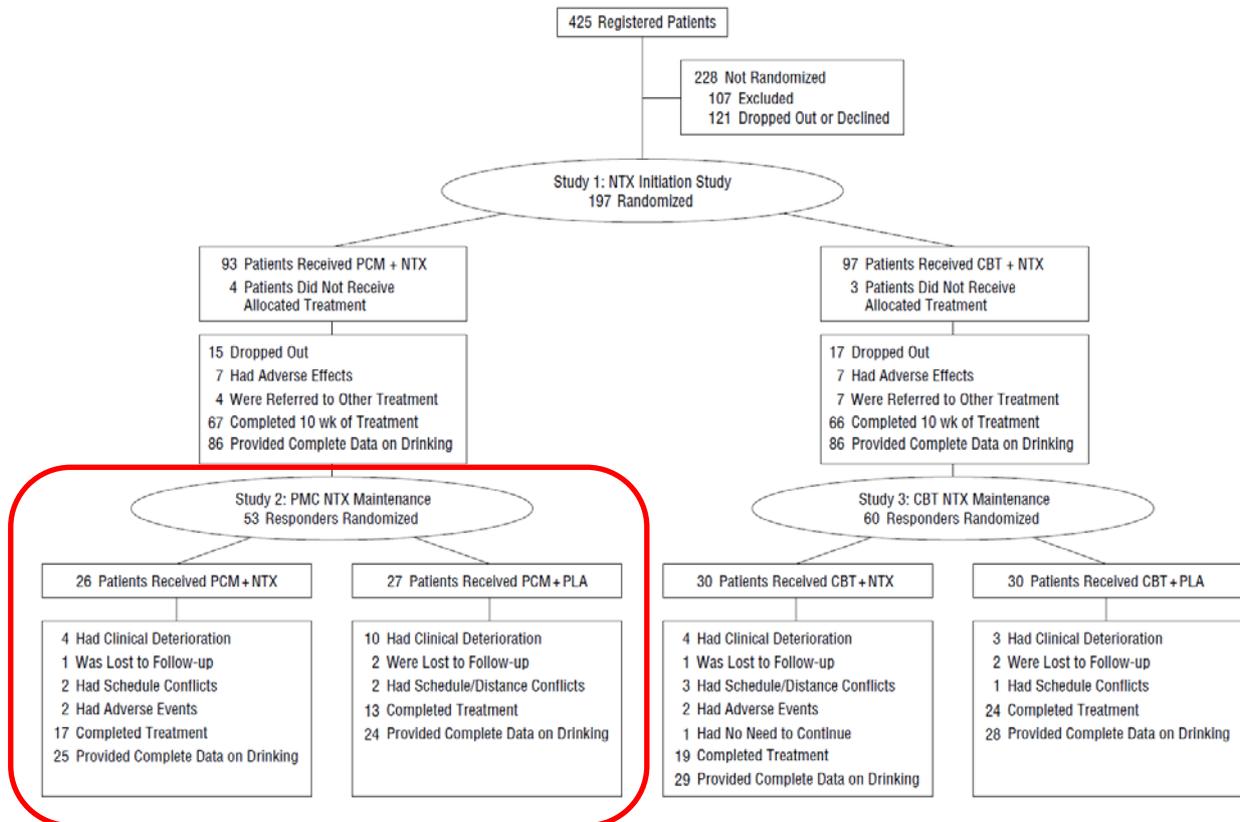


Abbildung 4-95: Flow-Chart zum Patientenfluss für die Studie O'Malley 2003 (NTX33)

Tabelle 4-217 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **Anton 2005 (NTX40)**

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Untersuchung der Wirksamkeit von Naltrexon in Kombination mit zwei verschiedenen Verhaltenstherapien (CBT= cognitive behavior therapy oder MET=motivational enhancement therapy) im Vergleich zu Placebo bei mäßig schwerkranken, ambulanten Alkoholikern.</p> <p>Als zweites Ziel soll durch die Studie versucht werden, die Ergebnisse einer vorherigen Studie mit Naltrexon und CBT der gleichen Forschergruppe zu bestätigen.</p>
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, 4-armige Parallelgruppenstudie</p> <p>Naltrexon 50mg/Tag + CBT, n= 39</p> <p>Placebo + CBT, n= 41</p> <p>Naltrexon 50mg/Tag + MET, n=41</p> <p>Placebo + MET, n=39</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	k.A.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <p>Alter 21-70 Jahre</p> <p>DSM-IV Diagnose einer Alkoholabhängigkeit , einschließlich Kriterium 2 (Kontrollverlust über das Trinken)</p> <p>Nicht mehr als 1 vorherige stationäre Detoxifikation, die eine Medikationseinnahme erforderte</p> <p>Durchschnittlicher Konsum von mindestens 5 Standardgetränken pro Tag für Männer und von mindestens 4 Standardgetränken für Frauen innerhalb der letzten 90 Tage vor Studieneintritt.</p> <p>Wohnort innerhalb von 50 Meilen zur Klinik</p> <p>stabile Lebenssituation und Vorhandensein eines begleitenden Berichterstatters</p> <p>Fähigkeit mindestens 5 Tage vor Studieneinschluss (während der Evaluationsphase) abstinent zu bleiben</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p>gegenwärtige Abhängigkeit von anderen psychotropen Substanzen außer Nikotin</p> <p>gegenwärtiger Missbrauch von anderen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		psychotropen Substanzen außer Marihuana und Nikotin Krankengeschichte mit Opiatmissbrauch oder –abhängigkeit gegenwärtige schwere psychiatrische Erkrankung gemäß strukturiertem klinischen Interview für DSM-IV Instabile oder signifikante medizinische Bedingungen Gegenwärtig Suizid- oder Tötungsgedanken Gegenwärtige Anwendung von psychotropen Medikament einschließlich Antikonvulsiva Gegenwärtige Anwendung von Disulfiram Anhängige Anklagen wegen etwaiger Gewaltverbrechen Jegliche Anwendung von Opiatantagonisten im Monat vor Studieneintritt Schwangerschaft, Stillen oder Fehlen einer zuverlässigen Kontrazeption Leberfunktionswerte (Alaninaminotransferase und Aspartataminotransferase) 2,5 mal größer als der obere Normwert
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	USA, South Carolina, Charleston
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Gruppe A:</u> Placebo, oral + CBT, n=41 <u>Gruppe B:</u> Naltrexon 50 mg/Tag, oral + CBT, n=39 <u>Gruppe C:</u> Placebo, oral + MET, n=39 <u>Gruppe D:</u> Naltrexon 50 mg/Tag, oral + MET, n=41 CBT= kognitive Verhaltenstherapie, wöchentlich für 12 Wochen MET= Motivierende Gesprächsführung, 4 mal in 12 Wochen (Woche 1, 2, 6, 12) Jede Placebo und Naltrexon Kapsel enthielt außerdem 100mg Riboflavin
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäre Zielkriterien:</u> DpDD, abstinente Tage (%) <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> Rückfallrate Zeit bis zum ersten Rückfall (Rückfall = erster HDD (≥ 5 DpD für Männer oder ≥ 4

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		DpD für Frauen) Zeit bis zum zweiten, dritten und vierten Rückfall, GGT, CDT, OCDS Studienretention, Therapietreue, Medikationscompliance, Therapieunterscheidbarkeit <u>Erhebungszeitpunkte:</u> Woche 0, 2, 6 und 12
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	k.A.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	k.A.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	k.A.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	k.A.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	k.A.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zuteilung der Studienmedikation erfolgte randomisiert. Detailliertere Angaben fehlen.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Randomisierung in 4 Gruppen, keine genauen Angaben zur Durchführung
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Studie ist eine doppelblinde Studie. Sowohl der Patient als auch das Studienpersonal waren gegenüber der Pharmakotherapie verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Verwendung von identisch aussehender Studienmedikation (Kapseln), Beide Kapseln enthielten zudem je 100mg Riboflavin.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären	Intention-to-treat-Analyse

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	und sekundären Zielkriterien	Primäre Endpunkte: Kovarianzanalysen (ANCOVA mit Baseline-Variablen als Kovariaten) Rückfallrate: logistisches Regressionsmodell zum Vergleich der zwischen den Behandlungsgruppen Zeit bis zum Rückfall: Multiple Regressionsanalyse, Wilcoxon-Rangsummen-Test Studienretention, Therapietreue, Medikationscompliance, Therapieunterscheidbarkeit: χ^2 -Test oder Varianzanalysen GGT, CDT, OCDS: Kovarianzanalysen (ANCOVA mit Baseline-Variablen als Kovariaten)
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	k.A.
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) = b) = c) Naltrexon 50 mg/Tag + CBT n= 39 Placebo + CBT n= 41 Naltrexon 50 mg/Tag + MET n=41 Placebo + MET n=39
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Completer (angegebene % in Patientenzahlen umgerechnet):</u> <u>Gruppe A:</u> Placebo + CBT, 88% Completer, n=36 <u>Gruppe B:</u> Naltrexon 50 mg/Tag + CBT, 79% Completer, n=31 <u>Gruppe C:</u> Placebo + MET, 77% Completer, n=30 <u>Gruppe D:</u> Naltrexon 50 mg/Tag + MET, 80% Completer, n=33 n=30 Patienten haben die 12wöchige Studie nicht abgeschlossen. Keine detaillierte Angabe für die einzelnen Gruppen. Abbruchgründe insgesamt: 2 aufeinanderfolgende Studienbesuche verpasst n=19 Entscheidung mit der Studie aufzuhören n=6 klinische Verschlechterung n=3

Item^a	Charakteristikum	Studieninformation
		klinische Komplikation ohne Bezug zur Studienmedikation n=1 Schwangerschaft n=1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	k.A.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	k.A.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

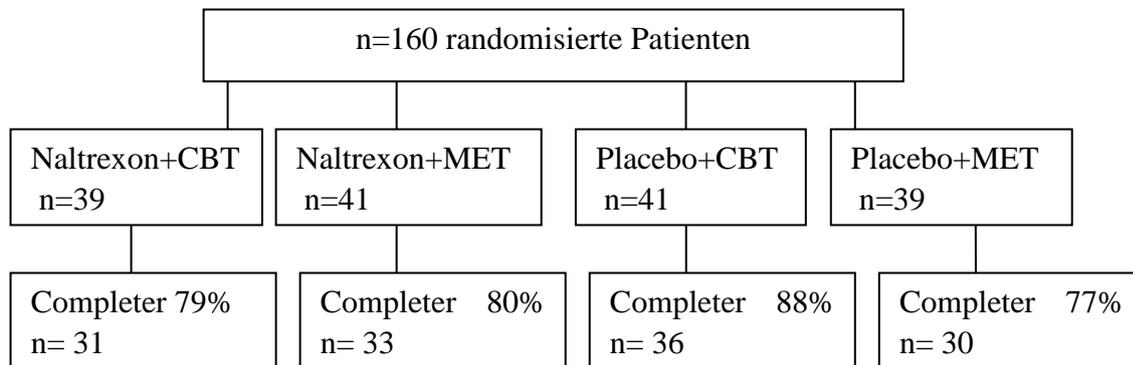


Abbildung 4-96: Flow-Chart zum Patientenfluss für die Studie Anton 2005 (NTX40)

Tabelle 4-218 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **O'Malley 2008 (NTX51)**

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Primäre Ziele:</u> Reproduktion der vorherigen Ergebnisse der Verringerung Rückfalls zu starkem Alkoholkonsum durch Naltrexon, indem die Wirksamkeit von Naltrexon mit Placebo verglichen wird in einer im ländlichen Alaska lebenden Populatoion.</p> <p>Untersuchung, ob die Kombinationstherapie mit Sertralin und Naltrexon bessere Ergebnisse erzielt, als eine Therapie mit Naltrexon allein.</p> <p><u>Hypothese:</u> Naltrexon-Monotherapie würde geringere Rückfallraten zu starkem Alkoholkonsum erzielen als Placebo. Naltrexon kombiniert mit Sertralin würde größere Abstinenzraten erzielen als eine Naltrexon-Monotherapie.</p> <p><u>Exploratives Ziel:</u> Untersuchung, ob die Ansprache auf die Naltrexon-Behandlung durch eine genetische Variation des μ-Opioid-Rezeptorgens (OPRM1) beeinflusst wird.</p>
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>RCT, parallel, 3 Gruppen</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Naltrexon (50mg/d Naltrexon + Sertralin Placebo), oral, n=34 2. Placebo (Placebo Naltrexon + Placebo Sertralin), oral, n=34 3. Naltrexon (50mg/d) + Sertralin (100 mg/d), oral, n=33
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Zu Beginn war es für die Studienteilnahme eine Voraussetzung von Abstammung „American Indians“ oder „Alaska Natives“ zu sein. Im Oktober 2003 wurde die Eignung auf „non-Native Alaskans“ ausgeweitet.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u> 18 – 65 Jahre Aktuelle Alkoholabhängigkeit gemäß DSM-IV Diagnose Abstammung „American Indians“ oder „Alaska Natives“ > 14 DpW für Frauen oder > 21 DpW für Männer mit ≥ 2 HDD während einer 30-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>tägigen Periode innerhalb der letzten 90 Tage vor der Baseline</p> <p>4 - 30 Tage abstinent vor der ersten Einnahme von Studienmedikation</p> <p>Keine Einnahme von Entgiftungsmedikation innerhalb der letzten 4 Tage vor Randomisierung</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p>Kein zuverlässiger Telefonkontakt</p> <p>Planungen >21 aufeinander folgende Tage nicht anwesend zu sein</p> <p>Rechtliche Verpflichtungen, welche mit der Studienteilnahme in Widerspruch stehen könnten</p> <p>Aktuelle DSM-IV Diagnose für Kokain-, Opioid-, oder Amphetaminmissbrauch oder –abhängigkeit</p> <p>Aktueller Gebrauch von Opiaten</p> <p>Psychiatrische Erkrankungen, die eine Einnahme von psychotropen Medikamenten erfordern</p> <p>Zustand, der die Sicherheit gefährden könnte (z.B. Psychose, Suizidalität)</p> <p>Medizinische Erkrankungen/Zustände, durch die die Einnahme von Naltrexon oder Sertralin kontraindiziert wäre</p> <p>Medizinische Erkrankungen/Zustände, die einer Studienteilnahme widersprechen (z.B. Anamnese von instabiler oder schwerer kardiovaskulärer Erkrankung, Serumleberwerte > 3-fach erhöht im Vergleich zum Normalbereich, Schwangerschaft, Stillende, keine zuverlässige Kontrazeption bei Frauen, Gebrauch von MAO-Inhibitoren oder Antiarrhythmika Typ 1C).</p> <p>CIWA-Ar-Wert > 8 (Clinical Institute Withdrawal Assessment),</p> <p>Gegenwärtige Behandlung eines anderen Substanzmissbrauchs</p> <p>Bedarf für eine intensivere Behandlung</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	USA, Alaska 5 Gemeinden haben an der Studie teilgenommen.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Naltrexon (50mg/d Naltrexon + Sertralin Placebo), oral, n=34 2. Placebo (Placebo Naltrexon + Placebo Sertralin), oral, n=34 3. Naltrexon (50mg/d) + Sertralin (100 mg/d), oral, n=33

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Auftritation Naltrexon: Tag 1 12,5mg/d, Tag 2-3 25mg/d, ab Tag 4 50mg/d</p> <p>Auftitration Sertralin: Woche 1-2 50mg/d , ab Woche 3 100mg/d</p> <p>Ausschleichen nach 16 Wochen: Für 4 Tage Naltrexon 25mg/d bzw. Sertralin 50mg/d</p> <p>Alle Patienten erhielten insgesamt 9 Sitzungen für medizinisches Management und unterstützende Beratung</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäre Zielkriterien:</u> Totale Abstinenz Zeit bis zum ersten HDD (≥ 5 DpD für Männer oder ≥ 4 DpD für Frauen)</p> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u> abstinente Tage (%) HDD (%) DpDD DrInC GGT AUQ CES-D</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u> Alkoholkonsum: bei jeder Studienvisite (Woche 0, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16) DrInC: Woche 0, 8, 16 Keine Angabe zu den Erhebungszeitpunkten für die weiteren Endpunkte (GGT, AUQ, CES-D)</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	k.A.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde basierend auf der Effektgröße ($h=0,45$) von Naltrexon im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der Zeit bis zum ersten HDD, ermittelt durch ein Literaturreview, berechnet. Eine moderate Effektgröße gleichen Ausmaßes wurde auch für die Abstinenz für die Kombination Naltrexon/Sertralin gegenüber Naltrexon angegeben. Diese angenommene Effektgröße, ein zweiseitiger Test mit $\alpha=0,05$ und einer 80% Power führt zu einer Gesamtfallzahl von 198 Patienten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die Studie wurde vor Erreichen der ursprünglich geplanten Patientenzahl (n=198) nach 40 monatiger Rekrutierungszeit beendet. Die Abweichung der erreichten Patientenzahl (n=101) wurde mit einer unerwartet langsamen Patientenrekrutierung und Verzögerungen begründet.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrale Randomisierung in 12er Blöcken
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung in 12er Blöcken Stratifizierung nach Studienzentren und Abstammung (Eingeborene, Nicht-Eingeborene)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Sowohl Studienpersonal als auch Patienten waren hinsichtlich der Zuteilung der Pharmakotherapie verblindet. Die verwendete Studienmedikation hatte ein identisches Aussehen.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte zentral durch einen Apotheker, der keinen direkten Kontakt mit den Patienten hatte.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) = b) = c) Sowohl Studienpersonal als auch Patienten waren hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Verwendung von identisch aussehender Studienmedikation (Naltrexon- und dazugehörige Placebo-Tabletten bzw. Sertralin- und dazugehörige Placebo-Tabletten).
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Intention-to-treat-Analysen <u>Primäre Zielkriterien:</u> Kategoriale Daten: χ^2 -Tests Time-to-event-Analysen: Kaplan-Meier Methode (Datendarstellung) und Maximum Likelihood Methode (Gruppenvergleiche mit Kovariaten) Zeit bis zum ersten HDD (≥ 5 DpD für Männer oder ≥ 4 DpD für Frauen): Lost-to-Follow-up wurde bewertet als HDD am Tag nach der letzten Datenerhebung Totale Abstinenz: Lost-to-Follow-up wurde

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																
		bewertet als Nicht-abstinent Als Kovariaten wurden verwendet: Studienzentrum, Abstammung (Eingeborene, Nicht-Eingeborene), % abstinente Tage in den letzten 120 Tagen vor der Behandlung <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> Kontinuierliche Daten: Verallgemeinertes lineares gemischtes Modell (GLMM) mit den Gruppen als feste Effekte und Wochen als wiederholte Messungen Kategoriale Daten: Logistische Regressionsanalysen Effektgrößen: Kategoriale Daten > Odds Ratio; Time-to-event-Analysen > Hazard Ratio; Kontinuierliche Daten > Cohen's <i>d</i>																																
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalyse für die Subgruppe „American Indians and Alaska Natives (AI/AN)“ Subgruppenanalyse für die Population, die für das Allel Asn40 homozygot waren.																																
-	Resultate																																	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)																																	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a)=b)=c) 1. Naltrexon (50mg/d Naltrexon + Sertralin Placebo), oral, n=34 2. Placebo (Placebo Naltrexon + Placebo Sertralin), oral, n=34 3. Naltrexon (50mg/d) + Sertralin (100 mg/d), oral, n=33																																
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>NTX</th> <th>PLC</th> <th>NTX+SER</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Randomisiert</td> <td>34</td> <td>34</td> <td>33</td> </tr> <tr> <td>Completer</td> <td>26</td> <td>21</td> <td>21</td> </tr> <tr> <td>Abbruch</td> <td>8</td> <td>13</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>Gründe für Studienabbrüche (Mehrfachnennungen möglich):</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Unerwünschtes Ereignis</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Kein Interesse mehr an der Behandlung</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Probleme mit dem</td> <td>3</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table>		NTX	PLC	NTX+SER	Randomisiert	34	34	33	Completer	26	21	21	Abbruch	8	13	12	Gründe für Studienabbrüche (Mehrfachnennungen möglich):				Unerwünschtes Ereignis	1	1	3	Kein Interesse mehr an der Behandlung	1	2	3	Probleme mit dem	3	0	1
	NTX	PLC	NTX+SER																															
Randomisiert	34	34	33																															
Completer	26	21	21																															
Abbruch	8	13	12																															
Gründe für Studienabbrüche (Mehrfachnennungen möglich):																																		
Unerwünschtes Ereignis	1	1	3																															
Kein Interesse mehr an der Behandlung	1	2	3																															
Probleme mit dem	3	0	1																															

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation			
		Zeitplan			
		Nicht bekannt/keine Möglichkeit mehr zu kontaktieren	3	7	4
		Ablehnung weiterer Kontakt	0	1	3
		Umzug	3	3	1
		Inhaftierung	0	1	0
		Ausschluss durch Principal Investigator	0	1	1
14	Aufnahme / Rekrutierung				
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Januar 2002 bis April 2005 Rekrutierung der Patienten			
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	k.A.			

a: nach CONSORT 2010.

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

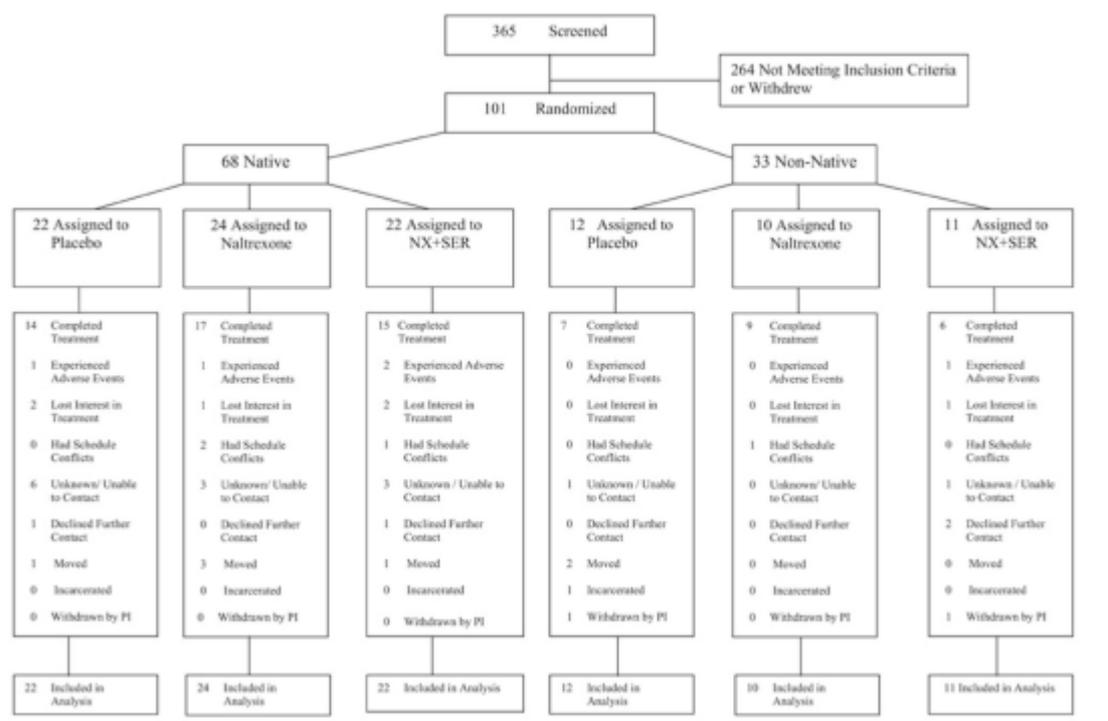


Abbildung 4-97: Flow-Chart zum Patientenfluss für die Studie O'Malley 2008 (NTX51)

Tabelle 4-219 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **Volpicelli 1997 (NTX59)**

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel der Studie war, die Ausweitung der Ergebnisse einer vorhergehenden Studie zur Wirksamkeit von Naltrexon im ambulanten Behandlungssetting auf eine heterogenere Patientenpopulation einschließlich Nicht-Veteranen und Frauen. Es sollte die Wirksamkeit von Naltrexon bei Patienten, die psychosoziale Behandlung in einem mehr naturalistischen Umfeld erhielten, unter Berücksichtigung der Teilnahme an der Behandlung und der Compliance mit der Medikation untersucht werden.</p> <p><u>Hypothese:</u> Eine Naltrexon-Behandlung wird die Rückfallrate reduzieren, insbesondere bei Patienten, die sich an das Behandlungsprotokoll halten und mit der Medikationseinnahme compliant sind.</p>
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	RCT, placebo-kontrolliert, parallel Naltrexon 50mg/d oral, n= 48 Placebo, oral, n=49
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	k.A.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u> Alter von 21 bis 65 Jahre Alkoholabhängigkeit gemäß DSM-III-R Ambulante Behandlung Kürzlich abgeschlossene medizinische Entgiftung zur Alkoholentwöhnung</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u> Bedeutende psychiatrische Erkrankung in Verbindung mit Psychose oder Demenz zu Einstufung durch einen Psychiater als Selbst- oder Fremdgefährdend Anamnese einer instabilen oder schwerwiegenden medizinischen Erkrankung Anwendung von Betäubungsmitteln in den letzten 30 Tagen Signifikante Leberschädigung nachgewiesen mittels erhöhter Bilirubinwerte Aktuelle Disulfiram Behandlung Schwangerschaft</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Stillende Frauen, die keine zuverlässige Kontrazeption anwenden Länger als 21 Tage abstinent
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	University of Pennsylvania/ Veterans Treatment Affairs Treatment Research Center, Philadelphia, USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Placebo-Run-in: 1 Woche Danach 12 Wochen: Naltrexon 50mg/Tag oral, n= 48 Placebo, oral, n=49 Alle Patienten erhielten eine individuelle psychologische Therapie/Beratung, zweimal wöchentlich während des ersten Monats, gefolgt von einmal pro Woche während der restlichen Behandlung. Die Beratung bestand aus einer individuellen Psychotherapie zur Rückfallprophylaxe
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäre Zielkriterien:</u> Zeit bis zum Rückfall (Def: ≥ 5 DpD oder Atemalkoholwert > 100 mg/dl) <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> Alkoholverlangen Zeit bis zum ersten DD DD(%) Rückfallrate (%) GGT, AST SCL-90 <u>Erhebungszeitpunkte:</u> Wöchentlich: Alkoholverlangen, Alkoholkonsum, Nebenwirkungserfassung Monatlich: Leberfunktionswerte, SCL-90
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	k.A.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	k.A.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	k.A.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung mittels computergenerierter Nummerliste.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung in 20-er Blöcken

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zentrale Erzeugung der computergenerierten Randomisierungsliste Verwendung von identisch aussehender Studienmedikation
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Zentrale Erzeugung der computergenerierten Randomisierungsliste
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Studie ist eine doppelblinde Studie. Sowohl der Patient als auch das Studienpersonal waren gegenüber der Pharmakotherapie verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Verwendung von identisch aussehender Studienmedikation (Tabletten)
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Intention-to-treat-Analyse LOCF für Alkoholverlangen, DD (%), Leberenzymwerte, SCL-90 Kontinuierliche Variablen: ANCOVA (Baseline-Werte als Kovariate) Time-to-event-Analysen: Survival-Analysen, Mantel-Haensel-Methode zum Vergleich der Survival-Kurven Interaktionseffekte zwischen Medikationscompliance und Alkoholkonsum: Logistische Regessionsanalyse Alle Analyse waren 2-seitig mit dem Signifikanzniveau $p < 0,05$
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Analysen wurden auch separat nur für die Patienten, die die Behandlung beendet haben, durchgeführt (Completer, n=71)
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums	a) und b) Es werden 99 geeignete Patienten angegeben. Davon hat einer die Studienteilnahme abgelehnt und einer wurde später aufgrund eines Medikationsfehlers von der Analyse ausgeschlossen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	berücksichtigt wurden	Randomisierte Patienten wird angegeben: Naltrexon 50mg/Tag oral, n= 48 Placebo, oral, n=49 c) Intention-to-treat-sample Naltrexon 50mg/Tag oral, n= 48 Placebo, oral, n=49 Completer-sample Naltrexon 50mg/Tag oral, n= 35 Placebo, oral, n=36
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Naltrexon 50mg/Tag: Randomisiert: n=48 Completer: n=35 Studienabbrüche: n=13 Placebo: Randomisiert: n=49 Completer: n=36 Studienabbrüche n=13 Gründe für Studienabbruch: Unerwünschtes Ereignis: NTX n=2, PLC n=1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	k.A.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	k.A.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

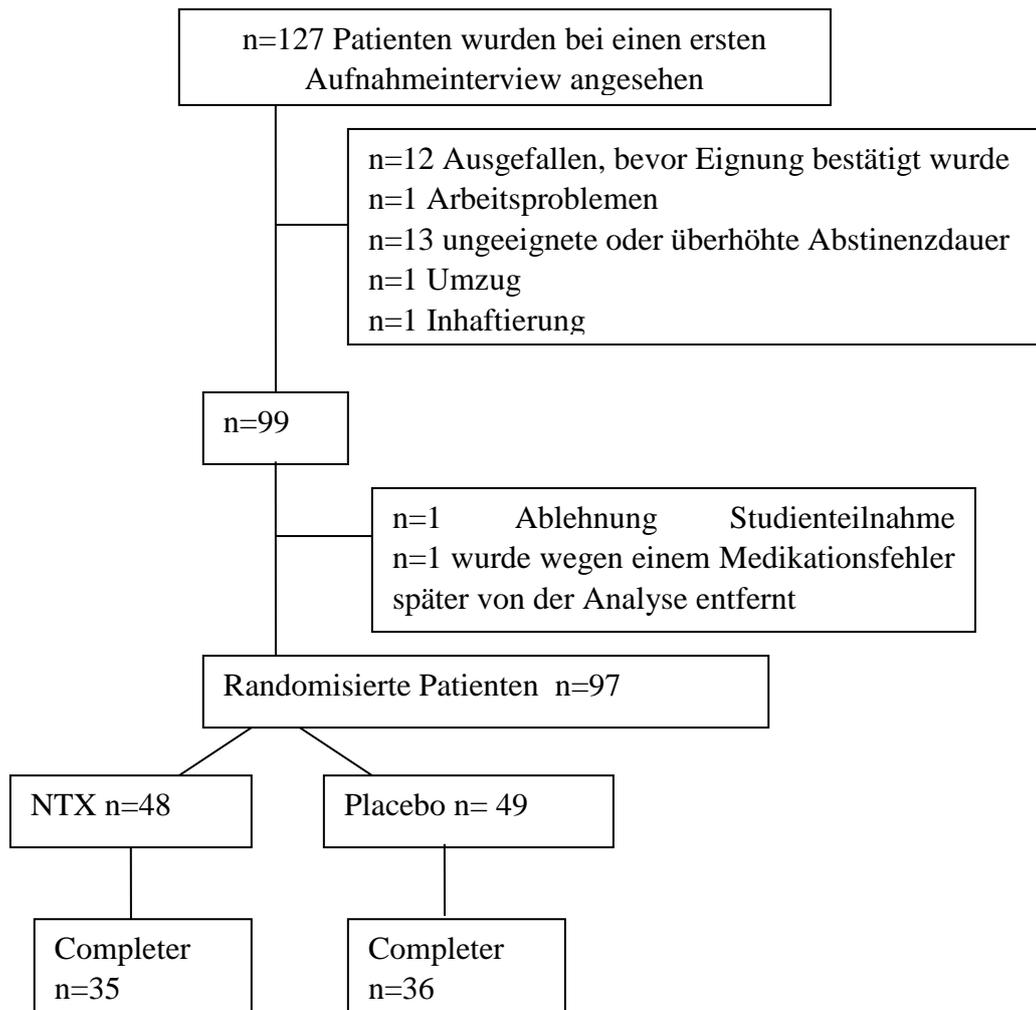


Abbildung 4-98: Flow-Chart zum Patientenfluss für die Studie Volpicelli 1997 (NTX59)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-220 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **12014A**Studie: **12014A****Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
CSR: Randomised double-blind, placebo-controlled, parallel-group, efficacy study of 20 mg nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence. H. Lundbeck A/S 28-Sep-2011	12014A

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie** **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien **nein:** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte Studie. Die computergenerierte Randomisierungsliste mit fortlaufenden vierstelligen Randomisierungsnummern wurde zentral erzeugt. Es erfolgte eine Blockrandomisierung mit 4-er Blöcken.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Der Patient war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet. Es wurden gleichaussehende Tabletten für Nalmefen und Placebo verwendet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet. Es wurden gleichaussehende Tabletten für Nalmefen und Placebo verwendet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie 12014A handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat zentral, computergeneriert, mittels Blockrandomisierung erzeugt. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt. Sowohl der Patient als auch das Studienpersonal waren hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Sonstige Aspekte, die zu einem relevanten Verzerrungspotential führen könnten, lagen nicht vor.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Trinkhäufigkeit (gemessen mittels HDD)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips erfordert ein lückenloses follow-up aller randomisierten Patienten zu den Studienendpunkten. In der Realität ist dieses Ideal nur schwer zu erreichen. Die ICH E9 Guideline empfiehlt demnach das *Full Analysis Set* (FAS) als geeignetes Analyse Kollektiv, falls das ITT-Prinzip nicht erfüllt werden kann. Es beschreibt jenes Analyse-Set, welches so vollständig wie möglich und so nah wie möglich an dem ITT-Ideal ist. Die Analyse des FAS stellt eine konservative Strategie dar. Sie spiegelt zudem meist Wirksamkeits-Effekte wider, wie sie in der Praxis zu erwarten sind (ICH 1998). Daher wird in allen relevanten Studien die Analyse der Endpunkte anhand des FAS dem ITT-Prinzip als ebenbürtig erachtet. Demnach wurde gemäß ICH E9 Guideline das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie 12014A handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal einschließlich Endpunkterheber war zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Endpunkt: Trinkmenge (gemessen mittels TAC)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips erfordert ein lückenloses follow-up aller randomisierten Patienten zu den Studienendpunkten. In der Realität ist dieses Ideal nur schwer zu erreichen. Die ICH E9 Guideline empfiehlt demnach das *Full Analysis Set* (FAS) als geeignetes Analyse Kollektiv, falls das ITT-Prinzip nicht erfüllt werden kann. Es beschreibt jenes Analyse-Set, welches so vollständig wie möglich und so nah wie möglich an dem ITT-Ideal ist. Die Analyse des FAS stellt eine konservative Strategie dar. Sie spiegelt zudem meist Wirksamkeits-Effekte wider, wie sie in der Praxis zu erwarten sind (ICH 1998). Daher wird in allen relevanten Studien die Analyse der Endpunkte anhand des FAS dem ITT-Prinzip als

ebenbürtig erachtet. Demnach wurde gemäß ICH E9 Guideline das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie 12014A handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal einschließlich Endpunkterheber war zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Endpunkt: Gammaglutamyltransferase (GGT)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips erfordert ein lückenloses follow-up aller randomisierten Patienten zu den Studienendpunkten. In der Realität ist dieses Ideal nur schwer zu erreichen. Die ICH E9 Guideline empfiehlt demnach das *Full Analysis Set* (FAS) als geeignetes Analyse Kollektiv, falls das ITT-Prinzip nicht erfüllt werden kann. Es beschreibt jenes Analyse-Set, welches so vollständig wie möglich und so nah wie möglich an dem ITT-Ideal ist. Die Analyse des FAS stellt eine konservative Strategie dar. Sie spiegelt zudem meist Wirksamkeits-Effekte wider, wie sie in der Praxis zu erwarten sind (ICH 1998). Daher wird in allen relevanten Studien die Analyse der Endpunkte anhand des FAS dem ITT-Prinzip als ebenbürtig erachtet. Demnach wurde gemäß ICH E9 Guideline das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie 12014A handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal einschließlich Endpunkterheber war zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Endpunkt: Alaninaminotransferase (ALT)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips erfordert ein lückenloses follow-up aller randomisierten Patienten zu den Studienendpunkten. In der Realität ist dieses Ideal nur schwer zu erreichen. Die ICH E9 Guideline empfiehlt demnach das *Full Analysis Set* (FAS) als geeignetes Analyse Kollektiv, falls das ITT-Prinzip nicht erfüllt werden kann. Es beschreibt jenes Analyse-Set, welches so vollständig wie möglich und so nah wie möglich an dem ITT-Ideal ist. Die Analyse des FAS stellt eine konservative Strategie dar. Sie spiegelt zudem meist Wirksamkeits-Effekte wider, wie sie in der Praxis zu erwarten sind (ICH 1998). Daher wird in allen relevanten Studien die Analyse der Endpunkte anhand des FAS dem ITT-Prinzip als ebenbürtig erachtet. Demnach wurde gemäß ICH E9 Guideline das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie 12014A handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal einschließlich Endpunkterheber war zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*). Die Berichterstattung erfolgte

ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Endpunkt: Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips erfordert ein lückenloses follow-up aller randomisierten Patienten zu den Studienendpunkten. In der Realität ist dieses Ideal nur schwer zu erreichen. Die ICH E9 Guideline empfiehlt demnach das *Full Analysis Set* (FAS) als geeignetes Analyse Kollektiv, falls das ITT-Prinzip nicht erfüllt werden kann. Es beschreibt jenes Analyse-Set, welches so vollständig wie möglich und so nah wie möglich an dem ITT-Ideal ist. Die Analyse des FAS stellt eine konservative Strategie dar. Sie spiegelt zudem meist Wirksamkeits-Effekte wider, wie sie in der Praxis zu erwarten sind (ICH 1998). Daher wird in allen relevanten Studien die Analyse der Endpunkte anhand des FAS dem ITT-Prinzip als ebenbürtig erachtet. Demnach wurde gemäß ICH E9 Guideline das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie 12014A handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal einschließlich Endpunkterheber war zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Endpunkt: Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie 12014A handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal einschließlich Endpunkterheber war zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Endpunkt: Gesamtrate unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie 12014A handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal einschließlich Endpunkterheber war zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Endpunkt: Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie 12014A handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal einschließlich Endpunkterheber war zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Endpunkt: Übelkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie 12014A handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal einschließlich Endpunkterheber war zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Endpunkt: Schwindel**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie 12014A handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal einschließlich Endpunkterheber war zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Endpunkt: Schlaflosigkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie 12014A handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal einschließlich Endpunkterheber war zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Endpunkt: Kopfschmerzen**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie 12014A handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal einschließlich Endpunkterheber war zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Endpunkt: Müdigkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie 12014A handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal einschließlich Endpunkterheber war zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Endpunkt: Schläfrigkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie 12014A handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal einschließlich Endpunkterheber war zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Tabelle 4-221 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **12023A**Studie: **12023A****Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
CSR: Randomised double-blind, placebo-controlled, parallel-group, efficacy study of 20 mg nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence. H. Lundbeck A/S 05-Oct-2011	12023A

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie** **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien **nein:** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte Studie. Die computergenerierte Randomisierungsliste mit fortlaufenden vierstelligen Randomisierungsnummern wurde zentral erzeugt. Es erfolgte eine Blockrandomisierung mit 4-er Blöcken.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Der Patient war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet. Es wurden gleichaussehende Tabletten für Nalmefen und Placebo verwendet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet. Es wurden gleichaussehende Tabletten für Nalmefen und Placebo verwendet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie 12023A handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat zentral, computergeneriert, mittels Blockrandomisierung erzeugt. Die Gruppenteilung erfolgte verdeckt. Sowohl der Patient als auch das Studienpersonal waren hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Sonstige Aspekte, die zu einem relevanten Verzerrungspotential führen könnten, lagen nicht vor.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Trinkhäufigkeit (gemessen mittels HDD)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips erfordert ein lückenloses follow-up aller randomisierten Patienten zu den Studienendpunkten. In der Realität ist dieses Ideal nur schwer zu erreichen. Die ICH E9 Guideline empfiehlt demnach das *Full Analysis Set* (FAS) als geeignetes Analyse Kollektiv, falls das ITT-Prinzip nicht erfüllt werden kann. Es beschreibt jenes Analyse-Set, welches so vollständig wie möglich und so nah wie möglich an dem ITT-Ideal ist. Die Analyse des FAS stellt eine konservative Strategie dar. Sie spiegelt zudem meist Wirksamkeits-Effekte wider, wie sie in der Praxis zu erwarten sind (ICH 1998). Daher wird in allen relevanten Studien die Analyse der Endpunkte anhand des FAS dem ITT-Prinzip als ebenbürtig erachtet. Demnach wurde gemäß ICH E9 Guideline das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie 12023A handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal einschließlich Endpunkterheber war zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Endpunkt: Trinkmenge (gemessen mittels TAC)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips erfordert ein lückenloses follow-up aller randomisierten Patienten zu den Studienendpunkten. In der Realität ist dieses Ideal nur schwer zu erreichen. Die ICH E9 Guideline empfiehlt demnach das *Full Analysis Set* (FAS) als geeignetes Analyse Kollektiv, falls das ITT-Prinzip nicht erfüllt werden kann. Es beschreibt jenes Analyse-Set, welches so vollständig wie möglich und so nah wie möglich an dem ITT-Ideal ist. Die Analyse des FAS stellt eine konservative Strategie dar. Sie spiegelt zudem meist Wirksamkeits-Effekte wider, wie sie in der Praxis zu erwarten sind (ICH 1998). Daher wird in allen relevanten Studien die Analyse der Endpunkte anhand des FAS dem ITT-Prinzip als ebenbürtig erachtet. Demnach wurde gemäß ICH E9 Guideline das ITT-Prinzip adäquat

umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie 12023A handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal einschließlich Endpunkterheber war zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Endpunkt: Gammaglutamyltransferase (GGT)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips erfordert ein lückenloses follow-up aller randomisierten Patienten zu den Studienendpunkten. In der Realität ist dieses Ideal nur schwer zu erreichen. Die ICH E9 Guideline empfiehlt demnach das *Full Analysis Set* (FAS) als geeignetes Analyse Kollektiv, falls das ITT-Prinzip nicht erfüllt werden kann. Es beschreibt jenes Analyse-Set, welches so vollständig wie möglich und so nah wie möglich an dem ITT-Ideal ist. Die Analyse des FAS stellt eine konservative Strategie dar. Sie spiegelt zudem meist Wirksamkeits-Effekte wider, wie sie in der Praxis zu erwarten sind (ICH 1998). Daher wird in allen relevanten Studien die Analyse der Endpunkte anhand des FAS dem ITT-Prinzip als ebenbürtig erachtet. Demnach wurde gemäß ICH E9 Guideline das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie 12023A handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal einschließlich Endpunkterheber war zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Endpunkt: Alaninaminotransferase (ALT)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips erfordert ein lückenloses follow-up aller randomisierten Patienten zu den Studienendpunkten. In der Realität ist dieses Ideal nur schwer zu erreichen. Die ICH E9 Guideline empfiehlt demnach das *Full Analysis Set* (FAS) als geeignetes Analyse Kollektiv, falls das ITT-Prinzip nicht erfüllt werden kann. Es beschreibt jenes Analyse-Set, welches so vollständig wie möglich und so nah wie möglich an dem ITT-Ideal ist. Die Analyse des FAS stellt eine konservative Strategie dar. Sie spiegelt zudem meist Wirksamkeits-Effekte wider, wie sie in der Praxis zu erwarten sind (ICH 1998). Daher wird in allen relevanten Studien die Analyse der Endpunkte anhand des FAS dem ITT-Prinzip als ebenbürtig erachtet. Demnach wurde gemäß ICH E9 Guideline das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie 12023A handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal einschließlich Endpunkterheber war zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen

können.

Endpunkt: Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips erfordert ein lückenloses follow-up aller randomisierten Patienten zu den Studienendpunkten. In der Realität ist dieses Ideal nur schwer zu erreichen. Die ICH E9 Guideline empfiehlt demnach das *Full Analysis Set* (FAS) als geeignetes Analyse Kollektiv, falls das ITT-Prinzip nicht erfüllt werden kann. Es beschreibt jenes Analyse-Set, welches so vollständig wie möglich und so nah wie möglich an dem ITT-Ideal ist. Die Analyse des FAS stellt eine konservative Strategie dar. Sie spiegelt zudem meist Wirksamkeits-Effekte wider, wie sie in der Praxis zu erwarten sind (ICH 1998). Daher wird in allen relevanten Studien die Analyse der Endpunkte anhand des FAS dem ITT-Prinzip als ebenbürtig erachtet. Demnach wurde gemäß ICH E9 Guideline das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie 12023A handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal einschließlich Endpunkterheber war zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Endpunkt: Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie 12023A handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal einschließlich Endpunkterheber war zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Endpunkt: Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie 12023A handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal einschließlich Endpunkterheber war zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Endpunkt: Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie 12023A handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal einschließlich Endpunkterheber war zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Endpunkt: Übelkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie 12023A handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal einschließlich Endpunkterheber war zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Endpunkt: Schwindel

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie 12023A handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal einschließlich Endpunkterheber war zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Endpunkt: Schlaflosigkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie 12023A handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal einschließlich Endpunkterheber war zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Endpunkt: Kopfschmerzen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie 12023A handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal einschließlich Endpunkterheber war zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Endpunkt: Müdigkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie 12023A handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal einschließlich Endpunkterheber war zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Endpunkt: Schläfrigkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie 12023A handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal einschließlich Endpunkterheber war zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Tabelle 4-222 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **12013A**Studie: **12013A****Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
CSR: A 52-week randomised double-blind, placebo-controlled, parallel-group safety, tolerability and efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence. H. Lundbeck A/S 28-Sep-2011	12013A

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie** **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien **nein:** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte Studie. Die computergenerierte Randomisierungsliste mit fortlaufenden vierstelligen Randomisierungsnummern wurde zentral erzeugt. Es erfolgte eine Blockrandomisierung mit 4-er Blöcken.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Der Patient war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet. Es wurden gleichaussehende Tabletten für Nalmefen und Placebo verwendet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet. Es wurden gleichaussehende Tabletten für Nalmefen und Placebo verwendet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie 12013A handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat zentral, computergeneriert, mittels Blockrandomisierung erzeugt. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt. Sowohl der Patient als auch das Studienpersonal waren hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Sonstige Aspekte, die zu einem relevanten Verzerrungspotential führen könnten, lagen nicht vor.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Trinkhäufigkeit (gemessen mittels HDD)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips erfordert ein lückenloses follow-up aller randomisierten Patienten zu den Studienendpunkten. In der Realität ist dieses Ideal nur schwer zu erreichen. Die ICH E9 Guideline empfiehlt demnach das *Full Analysis Set* (FAS) als geeignetes Analyse Kollektiv, falls das ITT-Prinzip nicht erfüllt werden kann. Es beschreibt jenes Analyse-Set, welches so vollständig wie möglich und so nah wie möglich an dem ITT-Ideal ist. Die Analyse des FAS stellt eine konservative Strategie dar. Sie spiegelt zudem meist Wirksamkeits-Effekte wider, wie sie in der Praxis zu erwarten sind (ICH 1998). Daher wird in allen relevanten Studien die Analyse der Endpunkte anhand des FAS dem ITT-Prinzip als ebenbürtig erachtet. Demnach wurde gemäß ICH E9 Guideline das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie 12013A handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal einschließlich Endpunkterheber war zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Endpunkt: Trinkmenge (gemessen mittels TAC)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips erfordert ein lückenloses follow-up aller randomisierten Patienten zu den Studienendpunkten. In der Realität ist dieses Ideal nur schwer zu erreichen. Die ICH E9 Guideline empfiehlt demnach das *Full Analysis Set* (FAS) als geeignetes Analyse Kollektiv, falls das ITT-Prinzip nicht erfüllt werden kann. Es beschreibt jenes Analyse-Set, welches so vollständig wie möglich und so nah wie möglich an dem ITT-Ideal ist. Die Analyse des FAS stellt eine konservative Strategie dar. Sie spiegelt zudem meist Wirksamkeits-Effekte wider, wie sie in der Praxis zu erwarten sind (ICH 1998). Daher wird in allen relevanten Studien die Analyse der Endpunkte anhand des FAS dem ITT-Prinzip als ebenbürtig erachtet. Demnach wurde gemäß ICH E9 Guideline das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie 12013A handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal einschließlich Endpunkterheber war zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Endpunkt: Gammaglutamyltransferase (GGT)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips erfordert ein lückenloses follow-up aller randomisierten Patienten zu den Studienendpunkten. In der Realität ist dieses Ideal nur schwer zu erreichen. Die ICH E9 Guideline empfiehlt demnach das *Full Analysis Set* (FAS) als geeignetes Analyse Kollektiv, falls das ITT-Prinzip nicht erfüllt werden kann. Es beschreibt jenes

Analyse-Set, welches so vollständig wie möglich und so nah wie möglich an dem ITT-Ideal ist. Die Analyse des FAS stellt eine konservative Strategie dar. Sie spiegelt zudem meist Wirksamkeits-Effekte wider, wie sie in der Praxis zu erwarten sind (ICH 1998). Daher wird in allen relevanten Studien die Analyse der Endpunkte anhand des FAS dem ITT-Prinzip als ebenbürtig erachtet. Demnach wurde gemäß ICH E9 Guideline das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie 12013A handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal einschließlich Endpunkterheber war zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Endpunkt: Alaninaminotransferase (ALT)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips erfordert ein lückenloses follow-up aller randomisierten Patienten zu den Studienendpunkten. In der Realität ist dieses Ideal nur schwer zu erreichen. Die ICH E9 Guideline empfiehlt demnach das *Full Analysis Set* (FAS) als geeignetes Analyse Kollektiv, falls das ITT-Prinzip nicht erfüllt werden kann. Es beschreibt jenes Analyse-Set, welches so vollständig wie möglich und so nah wie möglich an dem ITT-Ideal ist. Die Analyse des FAS stellt eine konservative Strategie dar. Sie spiegelt zudem meist Wirksamkeits-Effekte wider, wie sie in der Praxis zu erwarten sind (ICH 1998). Daher wird in allen relevanten Studien die Analyse der Endpunkte anhand des FAS dem ITT-Prinzip als ebenbürtig erachtet. Demnach wurde gemäß ICH E9 Guideline das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie 12013A handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal einschließlich Endpunkterheber war zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Endpunkt: Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips erfordert ein lückenloses follow-up aller randomisierten Patienten zu den Studienendpunkten. In der Realität ist dieses Ideal nur schwer zu erreichen. Die ICH E9 Guideline empfiehlt demnach das *Full Analysis Set* (FAS) als geeignetes Analyse Kollektiv, falls das ITT-Prinzip nicht erfüllt werden kann. Es beschreibt jenes Analyse-Set, welches so vollständig wie möglich und so nah wie möglich an dem ITT-Ideal ist. Die Analyse des FAS stellt eine konservative Strategie dar. Sie spiegelt zudem meist Wirksamkeits-Effekte wider, wie sie in der Praxis zu erwarten sind (ICH 1998). Daher wird in allen relevanten Studien die Analyse der Endpunkte anhand des FAS dem ITT-Prinzip als ebenbürtig erachtet. Demnach wurde gemäß ICH E9 Guideline das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie 12013A handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal einschließlich Endpunkterheber war zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine

Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Endpunkt: Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie 12013A handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal einschließlich Endpunkterheber war zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH

E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Endpunkt: Gesamtrate unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie 12013A handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal einschließlich Endpunkterheber war zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine

Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Endpunkt: Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie 12013A handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal einschließlich Endpunkterheber war zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Endpunkt: Übelkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie 12013A handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal einschließlich

Endpunkterheber war zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Endpunkt: Schwindel**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie 12013A handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal einschließlich Endpunkterheber war zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Endpunkt: Schlaflosigkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie 12013A handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal einschließlich Endpunkterheber war zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Endpunkt: Kopfschmerzen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie 12013A handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal einschließlich Endpunkterheber war zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Endpunkt: Müdigkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie 12013A handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal einschließlich Endpunkterheber war zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Endpunkt: Schläfrigkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie 12013A handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal einschließlich Endpunkterheber war zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Tabelle 4-223 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **CPH-101-0801**Studie: **CPH-101-0801****Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
CSR: Targeted CPH-101 in the treatment of heavy alcohol drinkers with impaired control. A randomized, double-blind, placebo-controlled study with randomized withdrawal. 0-28 and 28-52 week evaluation. Biotie Therapeutics Corp. 29-Oct-2004 CSR – Addendum 1: 19-July-2013	CPH-101-0801

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie** **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien **nein:** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte Studie. Die computergenerierte Randomisierungsliste wurde zentral erzeugt. Es erfolgte eine Blockrandomisierung mit 10-er Blöcken.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Der Patient war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet. Es wurden gleichaussehende Tabletten für Nalmefen und Placebo verwendet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet. Es wurden gleichaussehende Tabletten für Nalmefen und Placebo verwendet.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CPH-101-0801 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat zentral, computergeneriert, mittels Blockrandomisierung erzeugt. Die Gruppenteilung erfolgte verdeckt. Sowohl der Patient als auch das Studienpersonal waren hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Sonstige Aspekte, die zu einem relevanten Verzerrungspotential führen könnten, lagen nicht vor.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Trinkhäufigkeit (gemessen mittels HDD)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips erfordert ein lückenloses follow-up aller randomisierten Patienten zu den Studienendpunkten. In der Realität ist dieses Ideal nur schwer zu erreichen. Die ICH E9 Guideline empfiehlt demnach das *Full Analysis Set* (FAS) als geeignetes Analyse Kollektiv, falls das ITT-Prinzip nicht erfüllt werden kann. Es beschreibt jenes Analyse-Set, welches so vollständig wie möglich und so nah wie möglich an dem ITT-Ideal ist. Die Analyse des FAS stellt eine konservative Strategie dar. Sie spiegelt zudem meist Wirksamkeits-Effekte wider, wie sie in der Praxis zu erwarten sind (ICH 1998). Daher wird in allen relevanten Studien die Analyse der Endpunkte anhand des FAS dem ITT-Prinzip als ebenbürtig erachtet. Demnach wurde gemäß ICH E9 Guideline das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie CPH-101-0801 handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal einschließlich Endpunkterheber war zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Endpunkt: Trinkmenge (gemessen mittels TAC)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips erfordert ein lückenloses follow-up aller randomisierten Patienten zu den Studienendpunkten. In der Realität ist dieses Ideal nur schwer zu erreichen. Die ICH E9 Guideline empfiehlt demnach das *Full Analysis Set* (FAS) als geeignetes Analyse Kollektiv, falls das ITT-Prinzip nicht erfüllt werden kann. Es beschreibt jenes Analyse-Set, welches so vollständig wie möglich und so nah wie möglich an dem ITT-Ideal ist. Die Analyse des FAS stellt eine konservative Strategie dar. Sie spiegelt zudem meist Wirksamkeits-Effekte wider, wie sie in der Praxis zu erwarten sind (ICH 1998). Daher wird

in allen relevanten Studien die Analyse der Endpunkte anhand des FAS dem ITT-Prinzip als ebenbürtig erachtet. Demnach wurde gemäß ICH E9 Guideline das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie CPH-101-0801 handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal einschließlich Endpunkterheber war zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Endpunkt: Gammaglutamyltransferase (GGT)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips erfordert ein lückenloses follow-up aller randomisierten Patienten zu den Studienendpunkten. In der Realität ist dieses Ideal nur schwer zu erreichen. Die ICH E9 Guideline empfiehlt demnach das *Full Analysis Set* (FAS) als geeignetes Analyse Kollektiv, falls das ITT-Prinzip nicht erfüllt werden kann. Es beschreibt jenes Analyse-Set, welches so vollständig wie möglich und so nah wie möglich an dem ITT-Ideal ist. Die Analyse des FAS stellt eine konservative Strategie dar. Sie spiegelt zudem meist Wirksamkeits-Effekte wider, wie sie in der Praxis zu erwarten sind (ICH 1998). Daher wird in allen relevanten Studien die Analyse der Endpunkte anhand des FAS dem ITT-Prinzip als ebenbürtig erachtet. Demnach wurde gemäß ICH E9 Guideline das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie CPH-101-0801 handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal einschließlich Endpunkterheber war zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Endpunkt: Alaninaminotransferase (ALT)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips erfordert ein lückenloses follow-up aller randomisierten Patienten zu den Studienendpunkten. In der Realität ist dieses Ideal nur schwer zu erreichen. Die ICH E9 Guideline empfiehlt demnach das *Full Analysis Set* (FAS) als geeignetes Analyse Kollektiv, falls das ITT-Prinzip nicht erfüllt werden kann. Es beschreibt jenes Analyse-Set, welches so vollständig wie möglich und so nah wie möglich an dem ITT-Ideal ist. Die Analyse des FAS stellt eine konservative Strategie dar. Sie spiegelt zudem meist Wirksamkeits-Effekte wider, wie sie in der Praxis zu erwarten sind (ICH 1998). Daher wird in allen relevanten Studien die Analyse der Endpunkte anhand des FAS dem ITT-Prinzip als ebenbürtig erachtet. Demnach wurde gemäß ICH E9 Guideline das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie CPH-101-0801 handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal einschließlich Endpunkterheber war zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die

mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Endpunkt: Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Umsetzung des ITT-Prinzips erfordert ein lückenloses follow-up aller randomisierten Patienten zu den Studienendpunkten. In der Realität ist dieses Ideal nur schwer zu erreichen. Die ICH E9 Guideline empfiehlt demnach das *Full Analysis Set* (FAS) als geeignetes Analyse Kollektiv, falls das ITT-Prinzip nicht erfüllt werden kann. Es beschreibt jenes Analyse-Set, welches so vollständig wie möglich und so nah wie möglich an dem ITT-Ideal ist. Die Analyse des FAS stellt eine konservative Strategie dar. Sie spiegelt zudem meist Wirksamkeits-Effekte wider, wie sie in der Praxis zu erwarten sind (ICH 1998). Daher wird in allen relevanten Studien die Analyse der Endpunkte anhand des FAS dem ITT-Prinzip als ebenbürtig erachtet. Demnach wurde gemäß ICH E9 Guideline das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie CPH-101-0801 handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal einschließlich Endpunkterheber war zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben und bei denen mindestens ein Messwert nach Studieneinschluss erhoben wurde (*Full Analysis Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Endpunkt: Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie CPH-101-0801 handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal einschließlich Endpunkterheber war zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Endpunkt: Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie CPH-101-0801 handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal einschließlich Endpunkterheber war zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Endpunkt: Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie CPH-101-0801 handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal einschließlich Endpunkterheber war zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Endpunkt: Übelkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie CPH-101-0801 handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal einschließlich Endpunkterheber war zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Endpunkt: Schwindel**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie CPH-101-0801 handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal einschließlich Endpunkterheber war zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Endpunkt: Schlaflosigkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie CPH-101-0801 handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal einschließlich Endpunkterheber war zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Endpunkt: Kopfschmerzen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie CPH-101-0801 handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal einschließlich Endpunkterheber war zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Endpunkt: Müdigkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie CPH-101-0801 handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal einschließlich Endpunkterheber war zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Endpunkt: Schläfrigkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie CPH-101-0801 handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal einschließlich Endpunkterheber war zu jedem Zeitpunkt der Studie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde gemäß ICH E9 Guideline adäquat umgesetzt, indem alle Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens eine Studienmedikation eingenommen haben (*All Patients Treated Set*). Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen können.

Tabelle 4-224 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **Balldin 2003 (NTX04)**Studie: **Balldin 2003 (NTX04)**

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Balldin, J./Berglund, M./Borg, S./Msnsson, M./Bendtsen, P./Franck, J./Gustafsson, L./Halldin, J./Nilsson, L.H./Stolt, G./Willander, A. (2003): A 6-month controlled naltrexone study: combined effect with cognitive behavioral therapy in outpatient treatment of alcohol dependence. In: Alcoholism, clinical and experimental research, 27. Jg., H. 7, S. 1142-1149.	Balldin 2003 (NTX04)

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie NTX04 handelt es sich um eine randomisierte Studie. Die Randomisierungsliste mit eindeutigen, fortlaufenden Patientennummern stratifiziert nach Studienzentren wurde zentral erstellt. Es erfolgte eine Blockrandomisierung mit 4-er Blöcken, wobei die Blockgrößen den Prüfarzten unbekannt waren. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung erfolgte durch Verwendung fortlaufend nummerierter, versiegelter, schwarzer Umschläge.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie NTX04 handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Jeder Patient erhielt die zugeordnete Nummer und Art der psychologischen Behandlung in einem versiegelten schwarzen Umschlag, der vom Patienten im Beisein eines Mitglieds des lokalen Studienpersonals am Randomisierungstag geöffnet wurde.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie NTX04 handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Die Zuordnung der Patienten in die Behandlungsgruppen war verblindet. Die Zuordnung in ein bestimmtes Regime wurde für alle Studienzentren zentral, gemeinsam durchgeführt, so dass von den Prüfärzten nicht berechnet werden konnte, in welche Gruppe der jeweilige Patient kommen würde.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Bewertung wurden 2 der 4 Studienarme verwendet. Dies führt allerdings nicht zu einer relevanten Verzerrung, da für den Vergleich die mit supportiver Therapie behandelten Patienten herangezogen wurden, die entweder in den Verum-(Naltrexon) oder den Placebo-Arm randomisiert wurden. Ausgeschlossen wurden die beiden Studienarme, in denen die Patienten zusätzlich zur Pharmakotherapie (Naltrexon oder Placebo) Kognitive Verhaltenstherapie erhielten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie NTX04 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie., Die Randomisierungssequenz wurde adäquat mittels Blockrandomisierung zentralisiert erzeugt. Die Gruppenzuteilung wurde verdeckt durchgeführt. Die Patienten, wie auch das Studienpersonal waren hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet. Die Ergebnisse wurden ergebnisunabhängig berichtet. Sonstige Aspekte, die zu einem relevanten Verzerrungspotenzial führen könnten, liegen nicht vor.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Trinkhäufigkeit (gemessen mittels HDD%)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei der Studie NTX04 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Die Zuordnung der Patienten in die Behandlungsgruppen war verblindet. Die Zuordnung in ein bestimmtes Regime wurde für alle Studienzentren zentralisiert, gemeinsam durchgeführt, so dass von den Prüfärzten nicht berechnet werden konnte, in welche Gruppe der jeweilige Patient kommen würde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie NTX04 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Die Patienten, wie auch das Studienpersonal waren hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet. Bei der Darstellung des Ergebnisses wurde das ITT-Prinzip adäquate umgesetzt. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Es zeigen sich keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte.

Endpunkt: Trinkhäufigkeit (gemessen mittels DD%)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei der Studie NTX04 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Die Zuordnung der Patienten in die Behandlungsgruppen war verblindet. Die Zuordnung in ein bestimmtes Regime wurde für alle Studienzentren zentralisiert, gemeinsam durchgeführt, so dass von den Prüfarzten nicht berechnet werden konnte, in welche Gruppe der jeweilige Patient kommen würde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie NTX04 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Die Patienten, wie auch das Studienpersonal waren hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet. Bei der Darstellung des Ergebnisses wurde das ITT-Prinzip adäquate umgesetzt. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Es zeigen sich keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte.

Endpunkt: Trinkmenge (gemessen mittels ACpDD)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei der Studie NTX04 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Die Zuordnung der Patienten in die Behandlungsgruppen war verblindet. Die Zuordnung in ein bestimmtes Regime wurde für alle Studienzentren zentralisiert, gemeinsam durchgeführt, so dass von den Prüfärzten nicht berechnet werden konnte, in welche Gruppe der jeweilige Patient kommen würde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie NTX04 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Die Patienten, wie auch das Studienpersonal waren hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet. Bei der Darstellung des Ergebnisses wurde das ITT-Prinzip adäquate umgesetzt. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Es zeigen sich keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte.

Endpunkt: Gammaglutamyltransferase (GGT)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei der Studie NTX04 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Die Zuordnung der Patienten in die Behandlungsgruppen war verblindet. Die Zuordnung in ein bestimmtes Regime wurde für alle Studienzentren zentralisiert, gemeinsam durchgeführt, so dass von den Prüfern nicht berechnet werden konnte, in welche Gruppe der jeweilige Patient kommen würde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Leberenzymwertes GGT wurde für Patienten durchgeführt, für die beim letzten Studientermin Daten vorlagen. Der mögliche Einfluss der Protokollverletzter und Lost-to-follow-up-Patienten auf das Endpunktergebnis lässt sich aus den Angaben in der Publikation nicht abschätzen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie NTX04 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Die Patienten, wie auch das Studienpersonal waren hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet. Bei der Analyse dieses Endpunktes wurden die beim letzten Studientermin vorhandenen Daten verwendet. Somit wurde bei der Analyse des Ergebnisses das ITT-Prinzip nicht adäquate umgesetzt. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Es zeigen sich keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte. Die nicht adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips führt zu einer Hochstufung des Verzerrungspotentials für diesen Endpunkt.

Endpunkt: Alaninaminotransferase (ALT)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei der Studie NTX04 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Die Zuordnung der Patienten in die Behandlungsgruppen war verblindet. Die Zuordnung in ein bestimmtes Regime wurde für alle Studienzentren zentralisiert, gemeinsam durchgeführt, so dass von den Prüfern nicht berechnet werden konnte, in welche Gruppe der jeweilige Patient kommen würde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Leberenzymwertes ALT wurde für Patienten durchgeführt, für die beim letzten Studientermin Daten vorlagen. Der mögliche Einfluss der Protokollverletzter und Lost-to-follow-up-Patienten auf das Endpunktergebnis lässt sich aus den Angaben in der Publikation nicht abschätzen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie NTX04 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Die Patienten, wie auch das Studienpersonal waren hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet. Bei der Analyse dieses Endpunktes wurden die beim letzten Studientermin vorhandenen Daten verwendet. Somit wurde bei der Analyse des Ergebnisses das ITT-Prinzip nicht adäquate umgesetzt. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Es zeigen sich keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte. Die nicht adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips führt zu einer Hochstufung des Verzerrungspotentials für diesen Endpunkt.

Endpunkt: Kohlenhydrat defizientes Transferrin (CDT)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei der Studie NTX04 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Die Zuordnung der Patienten in die Behandlungsgruppen war verblindet. Die Zuordnung in ein bestimmtes Regime wurde für alle Studienzentren zentralisiert, gemeinsam durchgeführt, so dass von den Prüfern nicht berechnet werden konnte, in welche Gruppe der jeweilige Patient kommen würde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die CDT-Analyse wurde für Patienten durchgeführt, für die beim letzten Studientermin Daten vorlagen. Der mögliche Einfluss der Protokollverletzter und Lost-to-follow-up-Patienten auf das Endpunktergebnis lässt sich aus den Angaben in der Publikation nicht abschätzen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie NTX04 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Die Patienten, wie auch das Studienpersonal waren hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet. Bei der Analyse dieses Endpunktes wurden die beim letzten Studientermin vorhandenen Daten verwendet. Somit wurde bei der Analyse des Ergebnisses das ITT-Prinzip nicht adäquate umgesetzt. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Es zeigen sich keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte. Die nicht adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips führt zu einer Hochstufung des Verzerrungspotentials für diesen Endpunkt.

Endpunkt: Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei der Studie NTX04 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Die Zuordnung der Patienten in die Behandlungsgruppen war verblindet. Die Zuordnung in ein bestimmtes Regime wurde für alle Studienzentren zentralisiert, gemeinsam durchgeführt, so dass von den Prüfern nicht berechnet werden konnte, in welche Gruppe der jeweilige Patient kommen würde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie NTX04 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Die Patienten, wie auch das Studienpersonal waren hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet. Bei der Darstellung des Ergebnisses wurde das ITT-Prinzip adäquate umgesetzt. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Es zeigen sich keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte.

Tabelle 4-225 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **Heinälä 2001 (NTX17)**Studie: **Heinälä 2001 (NTX17)**

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Heinälä, P./Alho, H./Kiiianmaa, K./Loennqvist, J./Kuoppasalmi, K./Sinclair, J.D. (2001): Targeted use of naltrexone without prior detoxification in the treatment of alcohol dependence: a factorial double-blind, placebo-controlled trial. In: Journal of Clinical Psychopharmacology, 21. Jg., H. 3, S. 287-292.	Heinälä 2001 (NTX17)

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie NTX17 ist eine randomisierte, doppelblinde Studie. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wird in der Publikation nicht beschrieben. Die Gruppenteilung war verdeckt, da die Studienmedikation zentral hergestellt wurde und identisch aussehende, undurchsichtige Kapseln, die entweder Naltrexon oder Placebo enthielten, verwendet wurden.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wird als randomisiert beschrieben. Eine Darstellung zur Erzeugung der Randomisierungssequenz fehlt allerdings in der Publikation.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Die Studienmedikation wurde zentral hergestellt. Als Studienmedikation wurden identisch aussehende, undurchsichtige Kapseln, die entweder Naltrexon oder Placebo enthielten, verwendet.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Als Studienmedikation wurden identisch aussehende, undurchsichtige Kapseln, die entweder Naltrexon oder Placebo enthielten, verwendet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Studienmedikation wurde zentral hergestellt. Als Studienmedikation wurden identisch aussehende, undurchsichtige Kapseln, die entweder Naltrexon oder Placebo enthielten, verwendet.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für drei der im Methodenteil beschriebenen sekundären Endpunkte (Leberenzymwerte, Obsessive Compulsive Drinking Scale (OCDS), Riboflavin-Werte im Urin) werden die Ergebnisse im Weiteren nicht dargestellt. Eine Einschätzung der ergebnisunabhängigen Berichterstattung auf Studienebene ist nicht möglich, da die Art der Darstellung der im Ergebnisteil beschriebenen Endpunkte nicht auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

hindeutet.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Bewertung wurden 2 der 4 Studienarme verwendet. Dies führt allerdings nicht zu einer relevanten Verzerrung, da für den Vergleich die mit supportiver Therapie behandelten Patienten herangezogen wurden, die entweder in den Verum-(Naltrexon) oder den Placebo-Arm randomisiert wurden. Ausgeschlossen wurden die beiden Studienarme, in denen die Patienten zusätzlich zur Pharmakotherapie (Naltrexon oder Placebo) Kognitive Verhaltenstherapie erhielten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie NTX17 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Es bleibt unklar, ob die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde, da dies in der Quelle nicht beschrieben wurde. Die Studienmedikation wurde zentral hergestellt. Als Studienmedikation wurden identisch aussehende, undurchsichtige Kapseln, die entweder Naltrexon oder Placebo enthielten, verwendet. So dass die Gruppenzuteilung verdeckt durchgeführt wurde. Sowohl der Patient als auch das Studienpersonal waren hinsichtlich der Zuteilung zur Pharmakotherapie verblindet. Drei der im Methodenteil beschriebenen sekundären Endpunkte wurden im Ergebnissteil nicht berichtet. Da die Art der Darstellung der im Ergebnissteil beschriebenen Endpunkte nicht auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeutet, wird trotz der unklaren ergebnisunabhängigen Berichterstattung auf Studienebene keine relevante Verzerrung der Ergebnisse erwartet. Es zeigen sich keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotential der Ergebnisse auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Trinkmenge (gemessen mittels TAC)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Studienmedikation wurde zentral hergestellt. Als Studienmedikation wurden identisch aussehende, undurchsichtige Kapseln, die entweder Naltrexon oder Placebo enthielten, verwendet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Quelle ist nicht zweifelsfrei zu entnehmen, auf Basis welcher Patientengruppe die Analyse dieses Endpunkts durchgeführt wurde.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie NTX 17 handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Der Quelle ist nicht zweifelsfrei zu entnehmen, auf Basis welcher Patientengruppe die Analyse des Endpunkts durchgeführt wurde. Eine Bewertung der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips für diesen Endpunkt ist daher unklar. Dies führt allerdings nicht zu einer Hochstufung des Verzerrungspotentials für diesen Endpunkt. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, wurden nicht berichtet.

Endpunkt: Gesamtrate unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Studienmedikation wurde zentral hergestellt. Als Studienmedikation wurden identisch aussehende, undurchsichtige Kapseln, die entweder Naltrexon oder Placebo enthielten, verwendet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 121 Patienten. Diese wurde für die Ermittlung der Sicherheitsanalysen eingesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie NTX 17 handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Die Umsetzung des ITT Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, wurden nicht berichtet.

Endpunkt: Übelkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Studienmedikation wurde zentral hergestellt. Als Studienmedikation wurden identisch aussehende, undurchsichtige Kapseln, die entweder Naltrexon oder Placebo enthielten, verwendet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 121 Patienten. Diese wurde für die Ermittlung der Sicherheitsanalysen eingesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie NTX 17 handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Die Umsetzung des ITT Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, wurden nicht berichtet.

Endpunkt: Schlaflosigkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Studienmedikation wurde zentral hergestellt. Als Studienmedikation wurden identisch aussehende, undurchsichtige Kapseln, die entweder Naltrexon oder Placebo enthielten, verwendet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 121 Patienten. Diese wurde für die Ermittlung der Sicherheitsanalysen eingesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie NTX 17 handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Die Umsetzung des ITT Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, wurden nicht berichtet.

Endpunkt: Kopfschmerzen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Studienmedikation wurde zentral hergestellt. Als Studienmedikation wurden identisch aussehende, undurchsichtige Kapseln, die entweder Naltrexon oder Placebo enthielten, verwendet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 121 Patienten. Diese wurde für die Ermittlung der Sicherheitsanalysen eingesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie NTX 17 handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Die Umsetzung des ITT Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, wurden nicht berichtet.

Endpunkt: Müdigkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Die Studienmedikation wurde zentral hergestellt. Als Studienmedikation wurden identisch aussehende, undurchsichtige Kapseln, die entweder Naltrexon oder Placebo enthielten, verwendet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die ITT Population betrug 121 Patienten. Diese wurde für die Ermittlung der Sicherheitsanalysen eingesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie NTX 17 handelt es sich um eine doppelblinde Studie. Die Umsetzung des ITT Prinzips ist adäquat. Die Berichterstattung dieses Endpunktes erfolgte ergebnisunabhängig. Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, wurden nicht berichtet.

Tabelle 4-226 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **Morris 2001 (NTX29)**Studie: **Morris 2001 (NTX29)**

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Morris, P.L./Hopwood, M./Whelan, G./Gardiner, J./Drummond, E. (2001): Naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial. In: Addiction (Abingdon, England), 96. Jg., H. 11, S. 1565-1573.	Morris 2001 (NTX29)

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein:** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie NTX29 ist eine randomisierte, doppelblinde Studie. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wird in der Publikation nicht beschrieben. Die Gruppenteilung erfolgte verdeckt.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie wird in der Quelle als randomisiert beschrieben. Eine Darstellung zur Erzeugung der Randomisierungssequenz fehlt allerdings in der Publikation.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenteilung („allocation concealment“)

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Als Studienmedikation wurden identisch aussehende Tabletten, die entweder Naltrexon oder Placebo enthielten, verwendet.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Der Patient war hinsichtlich der zugeteilten Pharmakotherapie verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der zugeteilten Pharmakotherapie verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie NTX29 handelt es sich um eine randomisiert, doppelblinde Studie. Es bleibt unklar, ob die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde, da dies in der Quelle nicht beschrieben wurde. Die Gruppenteilung erfolgte verdeckt. Sowohl der Patient als auch das Studienpersonal waren hinsichtlich der zugeteilten Pharmakotherapie verblindet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte liegen nicht vor.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Gammaglutamyltransferase (GGT)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie NTX29 wird in der Quelle als doppelblinde Studie beschrieben. Sowohl der Patient als auch das Studienpersonal waren hinsichtlich der zugeteilten Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung dieses Endpunkts basiert auf den Patienten, die die Studie regulär beendet haben. (*Completer*-Population, Auswertung der *Observed Cases*). Der mögliche Einfluss der Protokollverletzter und Lost-to-follow-up-Patienten auf das Endpunktergebnis lässt sich aus den Angaben in der Publikation nicht abschätzen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie NTX29 handelt es sich um eine doppelblinde Studie, bei der sowohl Studienpersonal als auch Patient hinsichtlich der zugeteilten Pharmakotherapie verblindet waren. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips liegt für diesen Endpunkt nicht vor. Für die Analyse dieses Endpunkts wurden die *Completer*-Patienten (*Observed Cases*) herangezogen. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte liegen nicht vor. Die nicht adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips führt zu einer Hochstufung des Verzerrungspotentials für diesen Endpunkt.

Endpunkt: Alaninaminotransferase (ALT)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie NTX29 wird in der Quelle als doppelblinde Studie beschrieben. Sowohl der Patient als auch das Studienpersonal waren hinsichtlich der zugeteilten Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung dieses Endpunkts basiert auf den Patienten, die die Studie regulär beendet haben. (*Completer*-Population, Auswertung der *Observed Cases*). Der mögliche Einfluss der Protokollverletzter und Lost-to-follow-up-Patienten auf das Endpunktergebnis lässt sich aus den Angaben in der Publikation nicht abschätzen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Bei der Studie NTX29 handelt es sich um eine doppelblinde Studie, bei der sowohl Studienpersonal als auch Patient hinsichtlich der zugeteilten Pharmakotherapie verblindet waren. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips liegt für diesen Endpunkt nicht vor. Für die Analyse dieses Endpunkts wurden die *Completer*-Patienten (*Observed Cases*) herangezogen. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte liegen nicht vor. Die nicht adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips führt zu einer Hochstufung des Verzerrungspotentials für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-227 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **O'Malley 2003 (NTX33)****Studie: O'Malley 2003 (NTX33)****Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
O'Malley, S.S./Rounsaville, B.J./Farren, C./Namkoong, K./Wu, R./Robinson, J./O'Connor, P.G. (2003): Initial and maintenance naltrexone treatment for alcohol dependence using primary care vs specialty care: a nested sequence of 3 randomized trials. In: Archives of Internal Medicine, 163. Jg., H. 14, S. 1695-1704.	O'Malley 2003 (NTX33)

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein:** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

In der Quelle werden 3 miteinander verknüpfte klinische Studien beschrieben. Bei der für diese Bewertung verwendete „Studie 2“ handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In Studie 2 erfolgte die zufällige Zuteilung der Patienten zentral mittels computergenerierter Liste.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In Studie 2 erfolgte die zufällige Zuteilung der Patienten zentral mittels computergenerierter Liste. Es wurde identisch aussehende Studienmedikation verwendet, die entweder Naltrexon oder Placebo enthielt. Das Studienpersonal war gegenüber der Behandlungszuordnung verblindet.

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Studie 2 ist eine doppelblinde Studie. Der Patient war gegenüber der Pharmakotherapie verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Studie 2 ist eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal + war gegenüber der Pharmakotherapie verblindet.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:5. **Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie NTX33 ist Teil 2 einer Studiensequenz aus drei miteinander verknüpften, randomisierten Studien, die in der Quelle beschrieben werden. In die doppelblinde Studie 2 wurden die Responder der Studie 1 (unverblindete Naltrexon-Behandlung) eingeschlossen und randomisiert auf die Behandlung Naltrexon oder Placebo.

Die Auswertungen der Studie 2 basieren daher ausschließlich auf Patienten, die an Baseline eine Response auf Naltrexon zeigten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie NTX33 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, die Teil 2 einer Studiensequenz aus drei miteinander verknüpften, aber eigenständigen, randomisierten Studien ist, die in der Quelle beschrieben werden. Die zufällige Zuteilung der Patienten erfolgte zentral mittels computergenerierter Liste. Sowohl Patient als auch Studienpersonal waren gegenüber der Pharmakotherapie verblindet. In die doppelblinde Studie 2 wurden die Responder der Studie 1 (unverblindete Naltrexon-Behandlung) eingeschlossen und randomisiert auf die Behandlung Naltrexon oder Placebo. Die Auswertungen der Studie 2 basieren daher ausschließlich auf Patienten, die an Baseline eine Response auf Naltrexon zeigten. Eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch die Selektion von Respondern als Studienpopulation wird auf Endpunktebene diskutiert und führt nicht zu einer Hochstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Gammaglutamyltransferase (GGT)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Studie 2 ist eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war gegenüber der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunkts basiert auf beobachteten Werten. Die Anzahl der Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten ist angegeben, allerdings fehlt die Angabe der Charakteristika. Der mögliche Einfluss dieser Patienten auf die Ergebnisse ist daher nicht abschätzbar.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie NTX33 ist Teil 2 einer Studiensequenz aus drei miteinander verknüpften, randomisierten Studien, die in der Quelle beschrieben werden. In die doppelblinde Studie 2 wurden die Responder der Studie 1 (unverblindete Naltrexon-Behandlung) eingeschlossen und randomisiert auf die Behandlung Naltrexon oder Placebo.

Die Auswertungen der Studie 2 basieren daher ausschließlich auf Patienten, die zu Beginn der Studie bereits einer 12-wöchigen Therapie mit Naltrexon ausgesetzt waren und eine Response auf Naltrexon zeigten. Entsprechend hat sich in Studie 1 auch bereits eine Beeinflussung des Leberenzymwertes GGT gezeigt. Eine relevante Verzerrung des Ergebnisses dieses Endpunktes ist daher nicht auszuschließen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie NTX33 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, die Teil 2 einer Studiensequenz aus drei miteinander verknüpften, randomisierten Studien ist, die in der Quelle beschrieben werden. In die doppelblinde Studie 2 wurden die Responder der Studie 1 (unverblindete Naltrexon-Behandlung) eingeschlossen und randomisiert auf die Behandlung Naltrexon oder Placebo. Die Auswertungen der Studie 2 basieren daher ausschließlich auf Patienten, die an Baseline bereits eine 12-wöchige Therapie mit Naltrexon erhalten hatten und eine Response auf Naltrexon zeigten. Da der Endpunkt bereits in Studie 1 durch die Naltrexon-Behandlung beeinflusst wurde, kann eine relevante Verzerrung des Ergebnisses dieses Endpunkts nicht ausgeschlossen werden. Dies und die nicht adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips führt zu einer Hochstufung des Verzerrungspotentials für diesen Endpunkt.

Endpunkt: Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Studie 2 ist eine doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war gegenüber der

Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie NTX33 ist Teil 2 einer Studiensequenz aus drei miteinander verknüpften, randomisierten Studien, die in der Quelle beschrieben werden. In die doppelblinde Studie 2 wurden die Responder der Studie 1 (unverblindete Naltrexon-Behandlung) eingeschlossen und randomisiert auf die Behandlung Naltrexon oder Placebo.

Die Auswertungen der Studie 2 basieren daher ausschließlich auf Patienten, die zu Beginn der Studie bereits einer 12-wöchigen Therapie mit Naltrexon ausgesetzt waren, eine Response auf Naltrexon zeigten und einer Weiterbehandlung in dieser Studie zugestimmt haben. Eine relevante Verzerrung des Ergebnisses dieses Endpunktes ist daher nicht auszuschließen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei Studie NTX33 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie, die Teil 2 einer Studiensequenz aus drei miteinander verknüpften, randomisierten Studien ist, die in der Quelle beschrieben werden. In die doppelblinde Studie 2 wurden die Responder der Studie 1 (unverblindete Naltrexon-Behandlung) eingeschlossen und randomisiert auf die Behandlung Naltrexon oder Placebo. Die Auswertungen der Studie 2 basieren daher ausschließlich auf Patienten, die an Baseline bereits eine 12-wöchige Therapie mit Naltrexon erhalten hatten, eine Response auf Naltrexon zeigten und die einer Weiterbehandlung in der Studie 2 zugestimmt haben. Da die Patienten in Studie 1 bereits 12 Wochen Naltrexon exponiert waren und nicht aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Therapie vorzeitig beendet haben, kann eine relevante Verzerrung des Ergebnisses dieses Endpunktes bei der Bewertung nicht ausgeschlossen werden. Dies führt zu einer Hochstufung des Verzerrungspotentials für diesen Endpunkt.

Endpunkt: Gesamtrate unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Unerwünschte Ereignisse nach 24 Wochen wurden anhand der Studien 2 und 3 ermittelt. Studien 2 und 3 sind doppelblinde Studien. Das Studienpersonal war gegenüber der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes erfolgte anhand der ITT Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Unerwünschte Ereignisse nach 24 Wochen wurden anhand der Studien 2 und 3 ermittelt. In den doppelblinden Studie 2 und 3 wurden die Responder der Studie 1 (unverblindete Naltrexon-Behandlung) eingeschlossen und randomisiert auf die Behandlung Naltrexon oder Placebo.

Die Auswertungen der Studie 2 und 3 basieren daher ausschließlich auf Patienten, die zu Beginn der Studie bereits einer 12-wöchigen Therapie mit Naltrexon ausgesetzt waren, eine Response auf Naltrexon zeigten und einer Weiterbehandlung in dieser Studie zugestimmt haben. Eine relevante Verzerrung des Ergebnisses dieses Endpunktes ist daher nicht auszuschließen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Unerwünschte Ereignisse nach 24 Wochen wurden anhand der Studien 2 und 3 ermittelt. In den doppelblinden Studien 2 und 3 wurden die Responder der Studie 1 (unverblindete Naltrexon-Behandlung) eingeschlossen und randomisiert auf die Behandlung Naltrexon oder Placebo. Die Auswertungen der Studie 2 und 3 basieren daher ausschließlich auf Patienten, die zu Beginn der Studie bereits einer 12-wöchigen Therapie mit Naltrexon ausgesetzt waren, eine Response auf Naltrexon zeigten und einer Weiterbehandlung in dieser Studie zugestimmt haben. Eine relevante Verzerrung des Ergebnisses dieses Endpunktes ist daher nicht auszuschließen. Dies führt zu einer Hochstufung des Verzerrungspotentials für diesen Endpunkt.

Endpunkt: Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Unerwünschte Ereignisse nach 24 Wochen wurden anhand der Studien 2 und 3 ermittelt. Studien 2 und 3 sind doppelblinde Studien. Das Studienpersonal war gegenüber der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes erfolgte anhand der ITT Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach 24 Wochen wurden anhand der Studien 2 und 3 ermittelt. In den doppelblinden Studie 2 und 3 wurden die Responder der Studie 1 (unverblindete Naltrexon-Behandlung) eingeschlossen und randomisiert auf die Behandlung Naltrexon oder Placebo.

Die Auswertungen der Studie 2 und 3 basieren daher ausschließlich auf Patienten, die zu Beginn der Studie bereits einer 12-wöchigen Therapie mit Naltrexon ausgesetzt waren, eine Response auf Naltrexon zeigten und einer Weiterbehandlung in dieser Studie zugestimmt haben. Eine relevante Verzerrung des Ergebnisses dieses Endpunktes ist daher nicht auszuschließen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach 24 Wochen wurden anhand der Studien 2 und 3 ermittelt. In den doppelblinden Studien 2 und 3 wurden die Responder der Studie 1 (unverblindete Naltrexon-Behandlung) eingeschlossen und randomisiert auf die Behandlung Naltrexon oder Placebo. Die Auswertungen der Studie 2 und 3 basieren daher ausschließlich auf Patienten, die zu Beginn der Studie bereits einer 12-wöchigen Therapie mit Naltrexon ausgesetzt waren, eine Response auf Naltrexon zeigten und einer Weiterbehandlung in dieser Studie zugestimmt haben. Eine relevante Verzerrung des Ergebnisses dieses Endpunktes ist daher nicht auszuschließen. Dies führt zu einer Hochstufung des Verzerrungspotentials für diesen Endpunkt.

Endpunkt: Müdigkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Unerwünschte Ereignisse nach 24 Wochen wurden anhand der Studien 2 und 3 ermittelt. Studien 2 und 3 sind doppelblinde Studien. Das Studienpersonal war gegenüber der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes erfolgte anhand der ITT Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Unerwünschte Ereignisse nach 24 Wochen wurden anhand der Studien 2 und 3 ermittelt. In den doppelblinden Studie 2 und 3 wurden die Responder der Studie 1 (unverblindete Naltrexon-Behandlung) eingeschlossen und randomisiert auf die Behandlung Naltrexon oder Placebo.

Die Auswertungen der Studie 2 und 3 basieren daher ausschließlich auf Patienten, die zu Beginn der Studie bereits einer 12-wöchigen Therapie mit Naltrexon ausgesetzt waren, eine Response auf Naltrexon zeigten und einer Weiterbehandlung in dieser Studie zugestimmt haben. Eine relevante Verzerrung des Ergebnisses dieses Endpunktes ist daher nicht auszuschließen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Unerwünschte Ereignisse nach 24 Wochen wurden anhand der Studien 2 und 3 ermittelt. In den doppelblinden Studien 2 und 3 wurden die Responder der Studie 1 (unverblindete Naltrexon-Behandlung) eingeschlossen und randomisiert auf die Behandlung Naltrexon oder Placebo. Die Auswertungen der Studie 2 und 3 basieren daher ausschließlich auf Patienten, die zu Beginn der Studie bereits einer 12-wöchigen Therapie mit Naltrexon ausgesetzt waren, eine Response auf Naltrexon zeigten und einer Weiterbehandlung in dieser Studie zugestimmt haben. Eine relevante Verzerrung des Ergebnisses dieses Endpunktes ist daher nicht auszuschließen. Dies führt zu einer Hochstufung des Verzerrungspotentials für diesen Endpunkt.

Tabelle 4-228 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **Anton 2005 (NTX40)**Studie: **Anton 2005 (NTX40)**

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Anton, R.F./Moak, D.H./Latham, P./Waid, L.R./Myrick, H./Voronin, K./Thevos, A./Wang, W./Woolson, R. (2005): Naltrexone combined with either cognitive behavioral or motivational enhancement therapy for alcohol dependence. In: Journal of Clinical Psychopharmacology, 25. Jg., H. 4, S. 349-357.	Anton 2005 (NTX40)

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein**: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

 Bei der Studie NTX40 wurden die Patienten randomisiert zugeteilt.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

 Die Gruppenzuteilung wird in der Quelle als randomisiert beschrieben. Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen allerdings.

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Gruppenzuteilung zur Pharmakotherapie war verdeckt, da identisch aussehende Kapseln als Studienmedikation verwendet wurden, die entweder Naltrexon oder Placebo enthielten

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Als Studienmedikation wurden identisch aussehende, undurchsichtige Kapseln, die entweder Naltrexon oder Placebo enthielten, verwendet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Als Studienmedikation wurden identisch aussehende, undurchsichtige Kapseln, die entweder Naltrexon oder Placebo enthielten, verwendet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für den indirekten Vergleich wurden 2 der 4 Studienarme verwendet. Dies führt allerdings nicht zu einer relevanten Verzerrung, da für den Vergleich die mit Motivierender Gesprächsführung behandelten Patienten herangezogen wurden, die entweder in den Verum- (Naltrexon) oder den Placebo-Arm randomisiert wurden. Ausgeschlossen wurden die beiden Studienarme, in denen die Patienten zusätzlich zur Pharmakotherapie (Naltrexon oder Placebo) Kognitive Verhaltenstherapie erhielten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie NTX40 ist als randomisiert beschrieben. In der Quelle bleibt unklar, ob die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde. Die Gruppenteilung erfolgte verdeckt. Die Studienmedikation wurde zentral hergestellt. Als Studienmedikation wurden identisch aussehende, undurchsichtige Kapseln, die entweder Naltrexon oder Placebo enthielten, verwendet. So dass die Gruppenteilung verdeckt durchgeführt wurde. Sowohl der Patient als auch das Studienpersonal waren hinsichtlich der Zuteilung zur Pharmakotherapie verblindet. Es lassen sich keine Indizien finden, die auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung hindeuten. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte liegen nicht vor. Da sowohl unklar bleibt, ob die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde, als auch, ob die Patienten und/oder das Studienpersonal hinsichtlich der Pharmakotherapie adäquat verblindet waren, kann eine relevante Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Dies führt zu einer Hochstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt

Endpunkt: Trinkmenge (gemessen mittels DpDD)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Als Studienmedikation wurden identisch aussehende, undurchsichtige Kapseln, die entweder Naltrexon oder Placebo enthielten, verwendet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie NTX40 handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie. Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquate umgesetzt. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte liegen nicht vor.

Tabelle 4-229 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie O'Malley 2008 (NTX51)

Studie: O'Malley 2008 (NTX51)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
O'Malley, S.S./Robin, R.W./Levenson, A.L./GreyWolf, I./Chance, L.E./Hodgkinson, C.A./Romano, D./Robinson, J./Meandzija, B./Stillner, V./Wu, R./Goldman, D. (2008): Naltrexone alone and with sertraline for the treatment of alcohol dependence in Alaska natives and non-natives residing in rural settings: a randomized controlled trial. In: Alcoholism, clinical and experimental research, 32. Jg., H. 7, S. 1271-1283.	O'Malley 2008 (NTX51)

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie NTX51 ist eine randomisierte Studie. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist in der Quelle beschrieben und adäquate. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten wurden gegenüber der Studienmedikation verblindet. Es wurde identisch aussehende Studienmedikation verwendet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das Studienpersonal mit direktem Kontakt zu den Patienten, war gegenüber der Gruppenzuteilung der Patienten verblindet.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Von den ursprünglich entsprechend der Fallzahlberechnung geplanten 198 Patienten wurden insgesamt nur 101 Patienten eingeschlossen und randomisiert. Diese Abweichung der Fallzahl wird in der Quelle adäquat diskutiert und mit einer unerwartet langsamen Patientenrekrutierung begründet. So dass dies nicht als Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung gewertet wird.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie NTX51 ist als randomisiert beschrieben. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt. Sowohl das Studienpersonal als auch die Patienten waren hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte liegen nicht vor.

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Trinkhäufigkeit (gemessen mittels HDD%)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquate umgesetzt. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte liegen nicht vor.

Endpunkt: Trinkmenge (gemessen mittels DpDD)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquate umgesetzt. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte liegen nicht vor.

Endpunkt: Gammaglutamyltransferase (GGT)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquate umgesetzt. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte liegen nicht vor.

Endpunkt: Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquate umgesetzt. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte liegen nicht vor.

Endpunkt: Gesamtrate schwerwiegender Nebenwirkungen**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes erfolgte anhand der ITT Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte liegen nicht vor.

Endpunkt: Übelkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes erfolgte anhand der ITT Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte liegen nicht vor.

Endpunkt: Schwindel**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes erfolgte anhand der ITT Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte liegen nicht vor.

Endpunkt: Schläfrigkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des Endpunktes erfolgte anhand der ITT Population.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte liegen nicht vor.

Tabelle 4-230 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **Volpicelli 1997 (NTX59)**Studie: **Volpicelli 1997 (NTX59)**

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Volpicelli, J.R./Rhines, K.C./Rhines, J.S./Volpicelli, L.A./Alterman, A.I./O'Brien, C.P. (1997): Naltrexone and alcohol dependence. Role of subject compliance. In: Archives of General Psychiatry, 54. Jg., H. 8, S. 737-742.	Volpicelli 1997 (NTX59)

A: Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie** **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien **nein:** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie NTX59 ist eine randomisierte Studie. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz ist in der Quelle beschrieben und adäquate. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Als Studienmedikation wurden identisch aussehende, undurchsichtige Tabletten, die entweder Naltrexon oder Placebo enthielten, verwendet

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Als Studienmedikation wurden identisch aussehende, undurchsichtige Tabletten, die entweder Naltrexon oder Placebo enthielten, verwendet

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**Begründung für die Einstufung:

Die Studie NTX59 ist als randomisiert beschrieben. Die Randomisierungssequenz wurde adäquat mittels computergenerierter Liste in 20-er Blöcken erzeugt. Die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt. Es erfolgte eine adäquate Randomisierung und es wurden identisch aussehende Verum- bzw. Placebo-Tabletten verwendet, so dass von einer Verblindung sowohl der Patienten als auch der Studienbeteiligten ausgegangen werden kann. Es lassen sich keine Indizien finden, die auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung hindeuten. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte lassen sich nicht identifizieren

B: Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt**Endpunkt: Trinkhäufigkeit (gemessen mittels DD%)****1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Als Studienmedikation wurden identisch aussehende, undurchsichtige Tabletten, die entweder Naltrexon oder Placebo enthielten, verwendet

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde angewendet. Es lassen sich keine Indizien finden, die auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung hindeuten. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte wurden nicht berichtet

Endpunkt: Gammaglutamyltransferase (GGT)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Als Studienmedikation wurden identisch aussehende, undurchsichtige Tabletten, die entweder Naltrexon oder Placebo enthielten, verwendet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Studienpersonal war hinsichtlich der Pharmakotherapie verblindet. Das ITT-Prinzip wurde angewendet. Es lassen sich keine Indizien finden, die auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung hindeuten. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte wurden nicht berichtet.
