

IQWiG-Berichte – Nr. 257

**Nalmefen –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A14-30
Version: 1.0
Stand: 26.11.2014

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Nalmefen – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

01.09.2014

Interne Auftragsnummer:

A14-30

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Gerhard Gründer, Uniklinik RWTH Aachen, Aachen

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Peter Kiencke
- Lars Beckmann
- Andreas Gerber-Grote
- Marco Knelangen
- Petra Kohlepp
- Sarah Mostardt
- Katrin Nink
- Ulrike Seay
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Nalmefen, Alkoholismus, Nutzenbewertung

Keywords: Nalmefene, Alcoholism, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	7
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	8
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	12
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	13
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	13
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	14
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	14
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	14
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	14
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	17
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	17
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	18
2.7.2.3.2 Studienpool	20
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	20
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	20
2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	21
2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	21
2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	21
2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	21

2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	21
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	22
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	22
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	22
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	22
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	22
3	Kosten der Therapie	23
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	23
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	23
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	23
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	23
3.1.4	Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten	24
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	24
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	25
3.2.1	Behandlungsdauer	25
3.2.2	Verbrauch	25
3.2.3	Kosten.....	25
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	25
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	26
3.2.6	Versorgungsanteile	26
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	26
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	27
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	27
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	27
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	27
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	28
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	28
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	28

5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	29
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	30
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	30
6	Literatur	33
	Anhang A – Tabellen zur Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien und Charakterisierung der Interventionen	36
	Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	48

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Nalmefen – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
Tabelle 3: Übersicht über die Ausschlussgründe der Studien – indirekter Vergleich: Nalmefen vs. Naltrexon.....	10
Tabelle 4: Nalmefen – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	13
Tabelle 5: Nalmefen – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	28
Tabelle 6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	29
Tabelle 7: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	30
Tabelle 8: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Nalmefen vs. Naltrexon.....	36
Tabelle 9: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Nalmefen vs. Naltrexon	45

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
BRENDA	Biopsychosocial evaluation, Report to the patient assessment, Empathic understanding of the patient's situation, Needs collaboratively identified by the patient and treatment provider, Direct advice to the patient on how to meet those needs, Assess reaction of the patient to advice and adjust as necessary for best care
DRL	drinking risk level (Risikoniveau für Alkoholkonsum)
DSM	Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HDD	heavy drinking days (Tage mit hohem Alkoholkonsum)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
WHO	Weltgesundheitsorganisation

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nalmefen gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.09.2014 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nalmefen gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.09.2014 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nalmefen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit, deren Alkoholkonsum sich auf einem hohen Risikoniveau² befindet, bei denen keine körperlichen Entzugserscheinungen vorliegen und für die keine sofortige Entgiftung erforderlich ist. Gemäß den Beschränkungen aus der Zulassung sollte Nalmefen nur in Verbindung mit kontinuierlicher psychosozialer Unterstützung, die auf Therapieadhärenz und eine Reduktion des Alkoholkonsums zielt, verschrieben werden. Die Behandlung mit Nalmefen sollte nur bei Patienten eingeleitet werden, deren Alkoholkonsum sich 2 Wochen nach einer initialen Untersuchung weiterhin auf einem hohen Risikoniveau befindet.

Der G-BA hat für dieses Anwendungsgebiet folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

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

Gemäß Arzneimittel-Richtlinie sind Mittel zur Reduktion des Alkoholkonsums bei Patienten erstattungsfähig, die auf eine Abstinenztherapie hingeführt werden, für die aber entsprechende Therapiemöglichkeiten nicht zeitnah zur Verfügung stehen. Die Verordnung kann bis zu 3 Monate erfolgen; in begründeten Ausnahmefällen um längstens weitere 3 Monate.

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die vorliegende Nutzenbewertung wurde gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Naltrexon (jeweils in Kombination mit psychosozialer Unterstützung) durchgeführt. Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (RCT) mit einer Mindestdauer von 12 Wochen. Dabei sind in erster Linie Auswertungen zu Zeitpunkten zwischen 12 und 24 Wochen relevant, da diese die oben genannten Anforderungen aus der Arzneimittel-Richtlinie und damit auch die Anwendung bei Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) widerspiegeln.

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

Ergebnisse

Direkter Vergleich

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien von Nalmefen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Naltrexon vor.

Indirekter Vergleich

Der pU legt einen adjustierten indirekten Vergleich zur Ableitung des Zusatznutzens von Nalmefen gegenüber Naltrexon vor. Als Brückenkompator wählt er Placebo. Der pU schließt insgesamt 11 Studien für den indirekten Vergleich ein. Der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Nalmefen gegenüber Naltrexon abzuleiten. Dies wird nachfolgend begründet.

Nalmefen-Studien

Auf der Nalmefen-Seite schließt der pU 4 doppelblinde RCTs ein. Es handelt sich hierbei um die 3 Zulassungsstudien 12014A, 12013A und 12023A sowie die Studie CPH-101-0801. In allen 4 Studien wurde Nalmefen gegenüber Placebo hinsichtlich der Reduktion des Alkoholkonsums bei alkoholabhängigen Patienten über 24 bis 52 Wochen verglichen. Zusätzlich lagen für alle Studien Daten zu 12 Wochen vor. In allen Studien wurde zusätzlich eine unterstützende psychosoziale Therapie durchgeführt. Die Nalmefen-Dosis betrug in den 3 Zulassungsstudien 12014A, 12013A und 12023A jeweils 20 mg/Tag bei Bedarf und entsprach damit der Zulassung. In der Studie CPH-101-0801 war hingegen eine Anpassung der Nalmefen-Dosierung von 20 mg/Tag auf 40 mg/Tag bzw. 10 mg/Tag nach Entscheidung des Prüfarztes möglich und wurde über den gesamten Studienverlauf bei mindestens 33 % der Patienten auch vorgenommen. Dies entspricht nicht der Zulassung, die keinerlei Dosisanpassung vorsieht. Danach wurden maximal 67 % der Patienten zulassungskonform behandelt, so dass die Studie CPH-101-0801 abweichend vom Vorgehen des pU nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann.

Für die Nutzenbewertung sind zudem nur Teilpopulationen der Nalmefen-Studien relevant, nämlich Patienten mit mindestens hohem Risikoniveau des Alkoholkonsums. Der pU legt Auswertungen dieser Teilpopulationen vor, die jeweils zwischen 28 % und 58 % der Patienten der 3 Zulassungsstudien betragen.

Insgesamt liegen für 3 der 4 vom pU vorgelegten Studien zu Nalmefen geeignete Daten für einen indirekten Vergleich vor.

Naltrexon-Studien

Auf der Naltrexon-Seite des indirekten Vergleichs schließt der pU 7 doppelblinde RCTs ein (Anton 2005, Balldin 2003, Heinälä 2001, Morris 2001, O'Malley 2003, O'Malley 2008, Volpicelli 1997). Diese 7 Studien untersuchen den Vergleich von Naltrexon gegenüber Placebo bei alkoholabhängigen Patienten bezüglich Abstinenz, Rückfallprophylaxe und

Reduktion des Alkoholkonsums über 12 bis 32 Wochen. In allen Naltrexon-Studien wurde zusätzlich eine unterstützende psychosoziale Begleittherapie durchgeführt.

Alle 7 Studien sind jedoch aus folgenden Gründen zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung ungeeignet:

- In 6 der 7 Studien wurden Patienten eingeschlossen, deren Alkoholkonsum sich nicht auf einem hohen Risikoniveau befindet. Damit entsprechen die Patienten nicht der Fragestellung.
- In der verbleibenden Studie Heinälä 2001 war die Anwendung von Naltrexon nicht über dem gesamten Studienverlauf zulassungskonform und es lagen keine geeigneten Ergebnisse für einen indirekten Vergleich vor.

Einschlusskriterium abstinente Patienten

Während aus den Studien zu Nalmefen versus Placebo für den indirekten Vergleich gemäß Fragestellung solche Patienten selektiert wurden, die in der Zeitspanne zwischen Screening und Randomisierung weiterhin Alkohol auf einem mindestens hohem Risikoniveau konsumierten, trifft das auf die Patienten in 6 von 7 Studien zu Naltrexon versus Placebo nicht zu. Anders als in den Nalmefen-Studien wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, die vor Studienbeginn bereits seit mehreren Tagen abstinent sein mussten. Die Patienten in diesen Studien entsprechen somit gerade nicht der vorliegenden Fragestellung. Die Studienpopulationen (Nalmefen versus Naltrexon) unterscheiden sich bei Randomisierung somit erheblich hinsichtlich des Risikoniveaus des Alkoholkonsums und können nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden. Unter dieser Voraussetzung wären auch die Ergebnisse eines indirekten Vergleichs mit Blick auf Outcomes wie die Änderung des Trinkverhaltens nicht sinnvoll interpretierbar, weil unterschiedliche Populationen verglichen würden: bereits abstinente Patienten mit Alkoholabhängigkeit (Naltrexon-Population) mit Alkoholabhängigen, deren Alkoholkonsum sich zu Studienbeginn auf einem mindestens hohem Risikoniveau befindet (Nalmefen-Population). Letztlich werden damit 2 verschiedene Therapieziele verfolgt: Rückfallprophylaxe bei den Naltrexon-Patienten versus Reduktion eines akut hohen Alkoholkonsums bei den Nalmefen-Patienten. Als Konsequenz wären hier gegenläufige Entwicklungen des Trinkverhaltens zu erwarten, die einen Vergleich zugunsten von Nalmefen verzerren würden. Damit sind die 6 beschriebenen Naltrexon-Studien weder für die vorliegende Fragestellung relevant noch für einen indirekten Vergleich mit den eingeschlossenen Nalmefen-Studien geeignet.

Weitere Ausschlussgründe

Die Studie Heinälä 2001 ist nicht relevant, da die Anwendung von Naltrexon nicht der Zulassung entspricht. Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis von Naltrexon einmal täglich 1 Tablette mit 50 mg. In der Studie Heinälä 2001 erhielten die Patienten zwar in der ersten 12-wöchigen Studienphase 50 mg Naltrexon einmal täglich, in der

anschließenden 20-wöchigen Hauptphase der Studie erfolgte die Einnahme jedoch nicht mehr täglich, sondern nur noch nach Bedarf. Im Durchschnitt haben die Patienten während dieser Phase je nach Studienarm zwischen 2,1 und 3,4 Tabletten pro Woche eingenommen. Dies entspricht weniger als der Hälfte der empfohlenen Dosis und es besteht die Gefahr, dass der Effekt von Naltrexon aufgrund dieser Unterdosierung unterschätzt wird. Damit wären lediglich die ersten 12 Wochen der Studie für die vorliegende Bewertung relevant. Für diesen Zeitraum liegen jedoch keine relevanten Auswertungen vor.

Zusammenfassung

Es liegen keine direkt vergleichenden RCTs von Nalmefen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Der vom pU vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich ist nicht verwertbar, da insbesondere die Studien auf der Naltrexon-Seite nicht zur Beantwortung der Fragestellung geeignet sind. In 6 von 7 Naltrexon-Studien sind die eingeschlossenen Patienten bereits abstinent und entsprechen somit nicht der Fragestellung. In der verbleibenden Studie wurde Naltrexon nicht zulassungskonform eingesetzt, bzw. es liegen keine relevanten Auswertungen vor. Insgesamt liegen damit keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Nalmefen vor.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Nalmefen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nalmefen.

Tabelle 2: Nalmefen – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Reduktion des Alkoholkonsums bei erwachsenen Patienten mit Alkoholabhängigkeit, deren Alkoholkonsum sich auf einem hohen Risikoniveau befindet.	Naltrexon ^b	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Zur Unterstützung der Reduktion des Alkoholkonsums nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung in Anlage III Nummer 2 der Arzneimittel-Richtlinie mit psychosozialer Unterstützung entsprechend der Zulassung.		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nalmefen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit Alkoholabhängigkeit, deren Alkoholkonsum sich auf einem hohen Risikoniveau³ befindet, bei denen keine körperlichen Entzugserscheinungen vorliegen und für die keine sofortige Entgiftung erforderlich ist. Gemäß den Beschränkungen aus der Zulassung sollte Nalmefen nur in Verbindung mit kontinuierlicher psychosozialer Unterstützung, die auf Therapieadhärenz und eine Reduktion des Alkoholkonsums zielt, verschrieben werden. Die Behandlung mit Nalmefen sollte nur bei Patienten eingeleitet werden, deren Alkoholkonsum sich 2 Wochen nach einer initialen Untersuchung weiterhin auf einem hohen Risikoniveau befindet.

Der G-BA hat für dieses Anwendungsgebiet folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

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

Gemäß Arzneimittel-Richtlinie sind Mittel zur Reduktion des Alkoholkonsums bei Patienten erstattungsfähig, die auf eine Abstinenztherapie hingeführt werden, für die aber entsprechende Therapiemöglichkeiten nicht zeitnah zur Verfügung stehen. Die Verordnung kann bis zu 3 Monate erfolgen; in begründeten Ausnahmefällen um längstens weitere 3 Monate.

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Naltrexon (jeweils in Kombination mit psychosozialer Unterstützung) durchgeführt. Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (RCT) mit einer Mindestdauer von 12 Wochen. Dabei sind in erster Linie Auswertungen zu Zeitpunkten zwischen 12 und 24 Wochen relevant, da diese die oben genannten Anforderungen aus der Arzneimittel-Richtlinie und damit auch die Anwendung bei Versicherten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) widerspiegeln. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der lediglich von ihm ausgewählte Kategorien der nicht medikamentösen Begleittherapie berücksichtigt, eine Studiendauer von 10 bis 28 Wochen festlegt sowie das Studiendesign auf doppelblinde RCTs einschränkt.

³ Basierend auf der Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) Männer > 60 g Alkohol/Tag, Frauen > 40 g Alkohol/Tag.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Nalmefen (bis zum 15.06.2014 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche zu Nalmefen (letzte Suche am 15.06.2014)
- Suche in Studienregistern zu Nalmefen (letzte Suche am 15.06.2014)
- bibliografische Literaturrecherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 15.06.2014)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 15.06.2014)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Nalmefen (letzte Suche am 12.09.2014)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Die aus den genannten Schritten der Informationsbeschaffung vom pU identifizierten und vorgelegten Daten sind ungeeignet Aussagen zum Zusatznutzen von Nalmefen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird nachfolgend begründet.

Direkter Vergleich

Es liegen keine direkt vergleichenden Studien von Nalmefen gegenüber Naltrexon vor. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Indirekter Vergleich

Der pU legt einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher [3] zur Ableitung des Zusatznutzens von Nalmefen gegenüber Naltrexon vor. Als Brückenkompator wählt er Placebo.

Der pU schließt insgesamt 11 Studien für den indirekten Vergleich ein. Eine Charakterisierung dieser Studien und der in den Studien verwendeten Interventionen ist Tabelle 8 und Tabelle 9 im Anhang A zu entnehmen.

Nalmefen-Studien

Auf der Nalmefen-Seite schließt der pU 4 doppelblinde RCTs ein. Es handelt sich hierbei um die 3 Zulassungsstudien 12013A [4], 12014A [5] und 12023A [6] sowie die Studie CPH-101-0801 [7]. In allen 4 Studien wurde Nalmefen gegenüber Placebo hinsichtlich der Reduktion des Alkoholkonsums bei alkoholabhängigen Patienten verglichen. Die Studien 12014A, 12023A und CPH-101-0801 hatten eine Behandlungsdauer von 24 bzw. 28 Wochen, die

Studie 12013A eine von 52 Wochen. Der pU legt für jede Nalmefen-Studie auch Daten für 12 Wochen vor, um die Vorgaben aus der Verordnungseinschränkung zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 2.2). In allen Studien wurde zusätzlich eine unterstützende psychosoziale Therapie durchgeführt. Die Nalmefen-Dosis betrug in den 3 Zulassungsstudien 12014A, 12013A und 12023A jeweils 20 mg/Tag bei Bedarf. Einnahme bei Bedarf bedeutete, dass der Patient an jedem Tag, an dem er das Risiko verspürt Alkohol zu trinken, etwa 1 bis 2 Stunden vor dem voraussichtlichen Zeitpunkt des Alkoholkonsums eine Tablette einnehmen sollte. Wenn der Patient bereits vor der Einnahme begonnen hatte Alkohol zu trinken, sollte die Einnahme sobald wie möglich nachgeholt werden. Das entspricht der zugelassenen Anwendung von Nalmefen [8]. In der Studie CPH-101-0801 war hingegen eine Anpassung der Nalmefen-Dosierung von 20 mg/Tag auf 40 mg/Tag bzw. 10 mg/Tag nach Entscheidung des Prüfarztes möglich und wurde über den gesamten Studienverlauf bei mindestens 33 % der Patienten auch vorgenommen. Dies entspricht nicht der Zulassung, die keinerlei Dosisanpassung vorsieht. Danach wurden maximal 67 % der Patienten zulassungskonform behandelt, so dass die Studie CPH-101-0801 abweichend vom Vorgehen des pU nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann. Prinzipiell wäre dem pU jedoch eine Auswertung der Teilpopulation der zulassungskonform behandelten Patienten möglich gewesen. Er legt diese Teilpopulation jedoch nicht vor.

Risikoniveau des Alkoholkonsums

In den 3 Nalmefen-Zulassungsstudien wurden Patienten mit diagnostizierter Alkoholabhängigkeit eingeschlossen. Des Weiteren wurden in den Studien 12014A und 12023A nur Patienten eingeschlossen, deren Alkoholkonsum mindestens auf einem mittleren Risikoniveau lag (DRL: drinking risk level; gemäß WHO [9] Alkoholkonsum > 20 g/Tag für Frauen und > 40 g/Tag für Männer). In der Studie 12013A gab es hingegen kein Kriterium zum Risikoniveau des Alkoholkonsums, sondern die Einschränkung, dass die eingeschlossenen Patienten mindestens 6 Tage mit hohem Alkoholkonsum (heavy drinking days, HDD) in den 4 Wochen vor Screening haben mussten. Das Risikoniveau des Alkoholkonsums der eingeschlossenen Patienten entspricht damit in keiner der 3 Studien der Zulassung von Nalmefen. Diese bezieht sich auf Patienten, mit mindestens hohem DRL (Alkoholkonsum > 40 g/Tag für Frauen und > 60 g/Tag für Männer) [8]. Für die Nutzenbewertung sind demnach nur die Teilpopulationen der Patienten mit mindestens hohem DRL der Nalmefen-Studien relevant. Der pU legt Auswertungen dieser Teilpopulationen vor, die jeweils zwischen 28 % und 58 % der Patienten der 3 Studien betragen.

Insgesamt liegen für 3 der 4 vom pU vorgelegten Studien zu Nalmefen geeignete Daten für einen indirekten Vergleich vor.

Naltrexon-Studien

Auf der Naltrexon-Seite des indirekten Vergleichs schließt der pU 7 doppelblinde, placebokontrollierte RCTs ein (Anton 2005 [10], Balldin 2003[11], Heinälä 2001 [12], Morris

2001 [13], O'Malley 2003 [14], O'Malley 2008 [15], Volpicelli 1997 [16]). Die 7 Naltrexon-Studien untersuchen den Vergleich von Naltrexon gegenüber Placebo bei alkoholabhängigen Patienten bezüglich Abstinenz, Rückfallprophylaxe und Reduktion des Alkoholkonsums über 12 bis 32 Wochen. In allen Naltrexon-Studien wurde zusätzlich eine unterstützende psychosoziale Begleittherapie durchgeführt (zur näheren Charakterisierung der Studien siehe auch Tabelle 8 und Tabelle 9 in Anhang A.

Alle 7 Studien sind jedoch zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung ungeeignet:

- In 6 der 7 Studien wurden Patienten eingeschlossen, deren Alkoholkonsum sich nicht auf einem hohen Risikoniveau befindet. Damit entsprechen die Patienten nicht der Fragestellung.
- In der verbleibenden Studie Heinälä 2001 war die Anwendung von Naltrexon nicht über dem gesamten Studienverlauf zulassungskonform und es lagen keine geeigneten Ergebnisse für einen indirekten Vergleich vor.

Tabelle 3 gibt eine Übersicht der Ausschlussgründe zu den vom pU eingeschlossenen Studien für den indirekten Vergleich.

Tabelle 3: Übersicht über die Ausschlussgründe der Studien – indirekter Vergleich: Nalmefen vs. Naltrexon

Studie	Ausschlussgründe	
	Population	Nicht zulassungs- konforme Anwendung
Nalmefen vs. Placebo		
12013A		
12014A		
12023A		
CPH-101-0801		●
Naltrexon vs. Placebo		
Anton 2005	●	
Ballidin 2003	●	
Heinälä 2001		●
Morris 2001	●	
O'Malley 2003	●	
O'Malley 2008	●	
Volpicelli 1997	●	

Im Folgenden werden die jeweiligen Ausschlussgründe näher erläutert:

Einschlusskriterium abstinente Patienten

Während aus den Studien zu Nalmefen versus Placebo für den indirekten Vergleich gemäß Fragestellung solche Patienten selektiert wurden, die in der Zeitspanne zwischen Screening und Randomisierung weiterhin Alkohol auf einem mindestens hohem Risikoniveau konsumierten, trifft das auf die Patienten in 6 von 7 Studien zu Naltrexon versus Placebo nicht zu. Anders als in den Nalmefen-Studien wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, die vor Studienbeginn bereits seit mehreren Tagen abstinent sein mussten.

Die gemäß der Einschlusskriterien der Studien geforderte Dauer der Abstinenz der Patienten vor Studienbeginn, wird in den Naltrexon-Studien unterschiedlich definiert und lag bei mindestens 3 bis mindestens 14 aufeinanderfolgenden Abstinenztagen vor Studienbeginn, wobei in einigen Studien diese Zahl nicht oberhalb einer definierten Grenze von 28 bis 30 Tagen liegen soll. Bei Volpicelli 1997 wird eine kürzlich abgeschlossene medizinische Entgiftung gefordert, wobei die Anzahl abstinenter Tage nicht über 21 liegen soll. In den Studien wurden damit gerade keine Patienten eingeschlossen, deren Alkoholkonsum sich akut auf einem hohen Risikoniveau befindet, sondern Patienten, die bereits abstinent sind und bei denen es darum geht, einen Rückfall oder einen erneuten hohen Alkoholkonsum vorzubeugen. (siehe auch Tabelle 8, Anhang A) Dies spiegelt sich auch in den Fragestellungen und primären Endpunkten wieder. So ist der primäre Endpunkt in den Studien Anton 2005, Morris 2001, O'Malley 2003, O'Malley 2008 und Volpicelli 1997 Erhalt und Umfang der Abstinenz wie auch der Rückfall zu starkem Alkoholkonsum.

Die Patienten in diesen Studien entsprechen somit gerade nicht der vorliegenden Fragestellung, die Patienten untersucht, die sich aktuell auf einem hohen Risikoniveau ihres Alkoholkonsums befinden und können nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden. Die Studienpopulationen (Nalmefen versus Naltrexon) unterscheiden sich bei Randomisierung somit erheblich hinsichtlich des Risikoniveaus des Alkoholkonsums. Unter dieser Voraussetzung wären auch die Ergebnisse eines indirekten Vergleichs mit Blick auf Outcomes wie die Änderung des Trinkverhaltens nicht sinnvoll interpretierbar, weil unterschiedliche Populationen verglichen würden: bereits abstinente Patienten mit Alkoholabhängigkeit (Naltrexon-Population) mit Alkoholabhängigen, deren Alkoholkonsum sich zu Studienbeginn auf einem mindestens hohem Risikoniveau befindet (Nalmefen-Population). Letztlich werden damit 2 verschiedene Therapieziele verfolgt: Rückfallprophylaxe bei den Naltrexon-Patienten versus Reduktion eines akut hohen Alkoholkonsums bei den Nalmefen-Patienten. Als Konsequenz wären hier gegenläufige Entwicklungen des Trinkverhaltens zu erwarten, die einen Vergleich zugunsten von Nalmefen verzerren würden. Damit sind die 6 beschriebenen Naltrexon-Studien weder für die vorliegende Fragestellung relevant noch für einen indirekten Vergleich mit den eingeschlossenen Nalmefen-Studien geeignet.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der alle 6 Studien als geeignet für die Fragestellung ansieht. Dabei thematisiert der pU weder die Abweichung der Patienten von der Fragestellung noch die Unterschiede zwischen den Populationen der Nalmefen- und der Naltrexon-Studien.

Weitere Ausschlussgründe

Im Gegensatz zu den übrigen Studien zu Naltrexon wurden in die Studie Heinälä 2001 solche Patienten eingeschlossen, die bei Randomisierung weiterhin auf einem mindestens hohem Risikoniveau Alkohol trinken (mittlerer Alkoholkonsum vor Studienbeginn mindestens 5⁴ alkoholische Getränke/Tag). Die untersuchte Population entspricht damit der vorliegenden Fragestellung. Die Studie kann jedoch ebenfalls nicht für den indirekten Vergleich herangezogen werden, da die Anwendung von Naltrexon nicht der Zulassung entspricht. Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosis von Naltrexon einmal täglich 1 Tablette mit 50 mg [17]. Andere Dosierungen oder eine Anwendung nach Bedarf sind nicht vorgesehen. In der Studie Heinälä 2001 erhielten die Patienten zwar in der ersten 12-wöchigen Studienphase 50 mg Naltrexon einmal täglich, in der anschließenden 20-wöchigen Hauptphase der Studie erfolgte die Einnahme jedoch nicht mehr täglich, sondern nur noch nach Bedarf. Im Durchschnitt haben die Patienten während dieser Phase je nach Studienarm zwischen 2,1 und 3,4 Tabletten pro Woche eingenommen. Dies entspricht weniger als der Hälfte der empfohlenen Dosis und es besteht die Gefahr, dass der Effekt von Naltrexon aufgrund dieser Unterdosierung unterschätzt wird. Damit wären lediglich die ersten 12 Wochen der Studie für die vorliegende Bewertung relevant. Für diesen Zeitraum liegen jedoch keine relevanten Auswertungen vor.

Zusammenfassung

Es liegen keine direkt vergleichenden RCTs von Nalmefen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Der vom pU vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich ist nicht verwertbar, da insbesondere die Studien auf der Naltrexon-Seite nicht zur Beantwortung der Fragestellung geeignet sind. In 6 von 7 Naltrexon-Studien sind die eingeschlossenen Patienten bereits abstinent und entsprechen somit nicht der Fragestellung. In der verbleibenden Studie wurde Naltrexon nicht zulassungskonform eingesetzt, bzw. es liegen keine relevanten Auswertungen vor. Insgesamt liegen damit keine geeigneten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Nalmefen vor.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Es liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nalmefen vor. Damit ist der Zusatznutzen von Nalmefen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. Dieses Ergebnis weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Zusatznutzen auf Basis der Ergebnisse des vorgelegten indirekten Vergleiches ableitet.

⁴ mindestens 5 alkoholische Getränke/Tag entsprechen dem hohen DRL nach WHO

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Tabelle 4 stellt das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Nalmefen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 4: Nalmefen – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Reduktion des Alkoholkonsums bei erwachsenen Patienten mit Alkoholabhängigkeit, deren Alkoholkonsum sich auf einem hohen Risikoniveau befindet.	Naltrexon ^b	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Zur Unterstützung der Reduktion des Alkoholkonsums nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung in Anlage III Nummer 2 der Arzneimittel-Richtlinie mit psychosozialer Unterstützung entsprechend der Zulassung.		

Diese Bewertung weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nalmefen im Vergleich zu Naltrexon ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat für das Anwendungsgebiet der Reduktion des Alkoholkonsums bei alkoholabhängigen Patienten, deren Alkoholkonsum sich auf einem hohen Risikoniveau befindet (DRL: drinking risk level), bei denen keine körperlichen Entzugserscheinungen vorliegen und für die keine sofortige Entgiftung erforderlich ist, und dessen Verordnung nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung in Anlage III Nummer 2 der Arzneimittel-Richtlinie [18] erfolgt, die nachfolgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

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

Der pU schließt sich der Festlegung des G-BA an. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist es den Zusatznutzen von Nalmefen im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie Naltrexon in der Reduktion des Alkoholkonsums bei erwachsenen Patienten mit Alkoholabhängigkeit nach einer Behandlungsdauer von 12 und 24 Wochen darzustellen.

Der Fragestellung des pU wird weitgehend gefolgt. Die vom pU gewählten Ein- und Ausschlusskriterien für die Studiaauswahl sowie Studien für den indirekten Vergleich sind nur teilweise nachvollziehbar. Abweichungen von der Fragestellung sowie den Ein- und Ausschlusskriterien des pU werden nachfolgend dargestellt.

Patienten

Der pU gibt in seiner Fragestellung an, dass folgende Patientenpopulation relevant sei: erwachsene Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit, deren Alkoholkonsum sich auf einem hohen oder sehr hohen Risikoniveau befindet. Ein hohes Risikoniveau (high drinking risk level; DRL) liegt nach Definition der WHO [9] für Männer bei einem Alkoholkonsum von > 60 g/Tag und für Frauen bei einem Alkoholkonsum von > 40 g/Tag vor. Bei den Patienten sollten keine körperlichen Entzugserscheinungen vorliegen und es sollte keine sofortige Entgiftung erforderlich sein. Dieser Festlegung wird gefolgt. In seinen Ein- und

Ausschlusskriterien fasst der pU die Population hingegen deutlich weiter und gibt an, Studien mit erwachsenen Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit einer Alkoholabhängigkeit einzuschließen. Dieses Kriterium ist nicht ausreichend, um Patienten zu identifizieren, die der Fragestellung entsprechen. In den vom pU eingeschlossenen Studien muss daher überprüft werden, ob die Patienten der Fragestellung entsprechen und einen Alkoholkonsum haben, der mindestens auf einem hohen Risikoniveau liegt.

Intervention und Vergleichstherapie

Der pU gibt an, Studien einzuschließen, in denen Nalmefen und die zweckmäßige Vergleichstherapie Naltrexon jeweils im Rahmen ihrer geltenden Zulassung angewendet werden. Die Anwendung soll im Rahmen eines umfassenden Therapiekonzeptes erfolgen. Dem Vorgehen wird gefolgt.

Um die Vergleichbarkeit der relevanten Studien hinsichtlich der nichtmedikamentösen Interventionen zu gewährleisten, teilt der pU die nichtmedikamentösen Begleittherapien in 3 Kategorien ein, ohne seine Einteilung inhaltlich weiter zu begründen:

- 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 angewendeten psychosozialen Begleittherapien wurden nach dieser Kategorisierung vom pU eingeteilt. Des Weiteren gibt er an, dass in den von ihm eingeschlossenen Nalmefen-Studien eine psychosoziale Intervention angewandt wurde, die auf Adhärenz und Reduktion des Alkoholkonsums zielte (BRENDA⁵) [19].

Nach Angaben des pU entspricht BRENDA der Kategorie 2 in der oben aufgeführten Einteilung. Um eine möglichst große Vergleichbarkeit der Interventionsarme zu gewährleisten, gibt der pU an, nur Studiendaten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Naltrexon zu berücksichtigen, welche ebenfalls eine begleitende nichtmedikamentöse Intervention der Kategorie 2 beinhalten.

Dem Vorgehen wird nicht gefolgt. Zwar ist nachvollziehbar, dass in einen indirekten Vergleich möglichst Studien eingeschlossen werden, die sich hinsichtlich bestimmter Charakteristika ähneln. Aus der Zulassung von Nalmefen oder Naltrexon ergibt sich aber keine Begrenzung auf Interventionen gemäß Kategorie 2 des pU. Gemäß Zulassung soll die Anwendung von Nalmefen in Verbindung mit kontinuierlicher psychosozialer Unterstützung,

⁵ 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

die auf Therapieadhärenz und eine Reduktion des Alkoholkonsums zielt, verschrieben werden [8]. Die Anwendung von Naltrexon soll als Teil eines umfassenden Therapieprogramms erfolgen [17]. Somit wären zunächst relevante Studien unabhängig von der Kategorie der psychosozialen Begleittherapie in die Bewertung einzuschließen und anschließend zu diskutieren, inwiefern die Studien für einen indirekten Vergleich geeignet sind, auch unter Berücksichtigung der in den Studien angewendeten psychosozialen Begleittherapie. Dies kann dann zur Folge haben, dass einzelne Studien zwar grundsätzlich für die Fragestellung relevant sind, aber aufgrund der Verletzung der Ähnlichkeitsannahme nicht im indirekten Vergleich berücksichtigt werden. Eine Vorabauswahl der Studien aufgrund bestimmter Begleittherapien ist hingegen nicht adäquat. Der pU stellt aber auch nicht dar, aufgrund welcher Kriterien die Einordnung der verschiedenen Interventionen in die jeweilige Kategorie erfolgt und warum die Interventionen der verschiedenen Kategorien nicht miteinander verglichen werden können. Abweichend von der Festlegung des pU werden in der vorliegenden Bewertung alle Studien berücksichtigt, in denen die nichtmedikamentöse Begleittherapie der Zulassung entspricht.

Dabei ist der pU im weiteren Umgang mit den Begleittherapien unterschiedlicher Kategorien nicht konsistent. Bei O'Malley 2003 schließt der pU Studienarme mit begleitender kognitiver Verhaltenstherapie (Kategorie 3) aus und stellt diese Arme auch nicht in seiner Tabelle der Studiencharakteristika dar (Tabelle 4-57 in Modul 4, Abschnitt 4.3.2.1.2.1 des Dossiers). Dagegen werden die Studienarme mit kognitiver Verhaltenstherapie (Kategorie 3) der Studien Anton 2005, Balldin 2003 und Heinälä 2001 in der Tabelle der Studiencharakteristika dargestellt. Welche Studienarme jeweils in den Auswertungen des pU relevant sind, lässt sich ohne weitere Prüfung hieraus nicht erkennen.

Endpunkte und Studiendesign

Die Bewertung soll laut pU für patientenrelevante Endpunkte und auf der Basis randomisierter, doppelblinder und placebokontrollierter Studien erfolgen. Diesem Vorgehen wird weitgehend gefolgt. Abweichend vom pU werden in der vorliegenden Bewertung auch einfach verblindete oder nicht verblindete RCTs für die Fragestellung als relevant angesehen. Zwar muss die Interpretation der Ergebnisse unverblindeter Studien besonders vorsichtig erfolgen [20], dies stellt jedoch keinen Ausschlussgrund per se dar. Mögliche Verzerrungen durch ein unverblindetes Design müssen bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene berücksichtigt werden. Zudem zielt die Festlegung auf placebokontrollierte Studien in der Fragestellung und den Einschlusskriterien bereits auf einen indirekten Vergleich. Somit ist unklar, ob der pU in seiner Selektion auch direktvergleichende Studien eingeschlossen hätte. Die Überprüfung der Informationsbeschaffung hat jedoch keine Hinweise darauf ergeben, dass direktvergleichende Studien vorliegen.

Die vom pU für den indirekten Vergleich zwischen Nalmefen und Naltrexon dargestellten Endpunkte werden nicht kommentiert, weil der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich von Nalmefen versus Naltrexon zur Beantwortung der Fragestellung nicht geeignet ist.

Studiendauer

Der pU gibt in seinen Einschlusskriterien an, Studien mit einer Dauer von 10 bis 28 Wochen zu berücksichtigen. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Nach Maßgabe der Verordnungseinschränkung nach Anlage III der AM-RL in Nummer 2 [18] ist eine Verordnung bis zu 3 Monate, in begründeten Ausnahmefällen ist eine Verlängerung um weitere 3 Monate möglich. Daher wird abweichend vom pU für die vorliegende Bewertung eine Mindeststudiendauer von 12 Wochen als sinnvoll erachtet. Diese Abweichung ist jedoch ohne weitere Konsequenz, da der pU keine Studie mit einer kürzeren Studiendauer einschließt.

Darüber hinaus ist unklar, ob der pU das von ihm festgelegte obere Einschlusskriterium von 28 Wochen überhaupt angewendet hat. So schließt er die Nalmefen-Studie 12013A ein, obwohl die Behandlungsdauer 52 Wochen betrug. In der Naltrexon-Studie Heinälä 2001 betrug die Behandlungsphase 32 Wochen. Beide Studien entsprechen damit nicht den vom pU selbst festgelegten Einschlusskriterien. Ein Einschlusskriterium für eine obere Grenze der Studiendauer erscheint auch nicht sinnvoll und wird für die vorliegende Bewertung nicht angewendet.

Konsequenzen für die Bewertung

Der pU weicht bei den Kriterien nicht-medikamentöse Begleittherapie (Einschränkung auf Kategorie 2), Studiendauer (obere Begrenzung auf 28 Wochen) und Design (nur doppelblinde Studien) von den Einschlusskriterien der vorliegenden Bewertung ab. Dieses Vorgehen kann dazu führen, dass der Studienpool des pU nicht vollständig ist. Da der pU keine direkt vergleichenden Studien vorlegt und der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich nicht relevant ist, bleibt dieses Vorgehen für die vorliegende Bewertung ohne weitere Konsequenz.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Diese Angaben werden im Folgenden nicht weiter kommentiert, da keine direkt vergleichenden Studien mit Nalmefen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen und der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich für die Bewertung des Zusatznutzens von Nalmefen nicht geeignet ist (siehe Abschnitte 2.3 und 2.7.2.3.2). Damit entfällt an dieser Stelle auch eine Kommentierung des Abschnitts 4.2.5.6 in Modul 4 des Dossiers, der die Beschreibungen der Methodik des indirekten Vergleichs enthält.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Bezüglich der Studienliste des pU gibt es keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Literaturrecherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Dabei wurden keine relevanten direktvergleichenden Studien zu Nalmefen identifiziert.

Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Bezüglich der Studienliste des pU zu Nalmefen gibt es keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Literaturrecherche

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs hat der pU bibliografische Recherchen zu Naltrexon durchgeführt.

Die Recherchen des pU sind geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCTs hat der pU Suchen in Studienregistern zu Nalmefen und Naltrexon durchgeführt.

Die Suchen des pU sind geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Studienselektion

Wie in Abschnitt 2.7.2.1 dargestellt, weichen die Einschlusskriterien des pU zur nicht-medikamentösen Begleittherapie (Einschränkung auf Kategorie 2), Studiendauer (obere Begrenzung auf 28 Wochen) und Design (nur doppelblinde Studien) von den Kriterien der vorliegenden Bewertung ab. Hinsichtlich der Begleittherapie bleibt beispielsweise unklar, ob der pU Naltrexon-Studien ausgeschlossen hat, weil die Begleittherapie nicht der von ihm festgelegten Kategorie entsprach. So hat er beispielsweise die Studien Chick 2000 [21], Gastpar 2002 [22], Guardia 2002 [23] und Huang 2005 [24] mit dem Ausschlusskriterium A3 „Vergleichstherapie nicht wie definiert (E3 nicht erfüllt)“ ausgeschlossen. Bei allen 4 Studien handelt es sich um einen Vergleich von Naltrexon (50 mg) gegenüber Placebo jeweils in Kombination mit einer psychosozialen Begleittherapie. Da im indirekten Vergleich Studien gegenüber Placebo gesucht werden, ist zu vermuten, dass die Kategorie der Begleittherapie ausschlaggebend für den Ausschluss durch den pU war. Da die Studien aus anderen Gründen (falsche Population) nicht für die vorliegende Bewertung relevant waren, ist dies ohne weitere Konsequenz für die Bewertung.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum indirekten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Hingegen ist die Selektion der Studien nicht geeignet, einen vollständigen Studienpool sicherzustellen.

Zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen zu Nalmefen durchgeführt.

Dabei wurden keine weiteren relevanten Studien zu Nalmefen identifiziert.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools zu Naltrexon wurde verzichtet, da insgesamt keine für den indirekten Vergleich geeigneten Studien vorlagen und dadurch der indirekte Vergleich für die Bewertung des Zusatznutzens von Nalmefen gegenüber Naltrexon insgesamt nicht verwertbar ist (siehe Abschnitte 2.3 und 2.7.2.3.2).

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

Direkter Vergleich

Der pU identifiziert keine Studie zum direkten Vergleich von Nalmefen mit der zweckmäßigen Naltrexon. Dieser Einschätzung wird gefolgt.

Indirekter Vergleich

Der Studienpool des pU zum Nachweis des Zusatznutzens von Nalmefen gegenüber Naltrexon umfasst 11 Studien, die der pU für einen adjustierten indirekten Vergleich über den gemeinsamen Brückenkomparator Placebo heranzieht. Er schließt dafür die 4 Studien 12013A, 12014A, 12023A, CPH-101-0801 ein, in denen Nalmefen mit Placebo verglichen wird. Der pU identifiziert 7 placebokontrollierte Naltrexon-Studien, die aus seiner Sicht für den adjustierten indirekten Vergleich geeignet sind (Anton 2005, Balldin 2003, Heinälä 2001, Morris 2001, O'Malley 2003, O'Malley 2008, Volpicelli 1997). Eine Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien und der in den Studien verwendeten Interventionen ist Anhang A (Tabelle 8, Tabelle 9) zu entnehmen.

Der in Modul 4 vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich ist insgesamt für Aussagen zum Zusatznutzen von Nalmefen ungeeignet. Dies liegt daran, dass keine der vom pU eingeschlossenen Studien mit Naltrexon für die vorliegende Bewertung herangezogen werden kann. Der primäre Ausschlussgrund war in 6 von 7 Naltrexon-Studien die falsche Patientenpopulation. Anstatt alkoholabhängige Patienten einzuschließen, die zu Studienbeginn auf einem hohen bis sehr hohen Risikoniveau Alkohol konsumieren, wie in den vom pU selektierten Teilpopulationen der Nalmefen-Studien, werden in den Naltrexon-Studien vorwiegend zu Studienbeginn alkoholkrank, aber bereits abstinente Patienten eingeschlossen. Der pU thematisiert weder die Abweichung von der Fragestellung noch den Populationsunterschied zwischen den Vergleichsgruppen. In der verbleibenden Studie (Heinälä 2001) wurde Naltrexon während der Hauptstudienphase nicht in der zugelassenen Dosierung eingesetzt (zur ausführlichen Kommentierung siehe Abschnitt 2.3).

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Angaben zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel werden im Folgenden nicht kommentiert, da keine direkt vergleichenden Studien mit Nalmefen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen (s. Abschnitt 2.3).

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Die Angaben zu Ergebnissen aus indirekten Vergleichen auf Basis randomisierter kontrollierter Studien werden im Folgenden nicht weiter kommentiert, da der vorgelegte

indirekte Vergleich für die Bewertung des Zusatznutzens von Nalmefen gegenüber Naltrexon zur Beantwortung der Fragestellung nicht geeignet ist. Bei Randomisierung befanden sich die Patienten in den Nalmefen-Studien entsprechend der Fragestellung auf einem mindestens hohen Risikoniveau. In 6 von 7 Naltrexon-Studien waren die Patienten zu diesem Zeitpunkt bereits abstinent. Damit entsprechen sie nicht der Fragestellung. Die zu vergleichenden Studienpopulationen (Nalmefen versus Naltrexon) unterscheiden sich bei Randomisierung somit erheblich hinsichtlich des Risikoniveaus des Alkoholkonsums. Unter dieser Voraussetzung sind die Ergebnisse des indirekten Vergleichs mit Blick auf Outcomes wie die Änderung des Trinkverhaltens nicht sinnvoll interpretierbar. Die 7. Naltrexon-Studie ist aus anderen Gründen wie falsche Dosierung der Intervention und fehlender Ergebnisse ungeeignet (siehe Abschnitt 2.3).

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Nalmefen herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Nalmefen herangezogen.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Diese Angaben werden im Folgenden nicht weiter kommentiert, da keine direkt vergleichenden Studien mit Nalmefen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. Der vorgelegte indirekte Vergleich kann für die Bewertung des Zusatznutzens von Nalmefen nicht herangezogen werden, weil er für die Beantwortung der Fragestellung nicht geeignet ist. Eine ausführliche Darstellung findet sich im Abschnitt 2.3.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU legt keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nalmefen vor. Die Aussagen, die im Dossier zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu

Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen getroffen werden, beziehen sich ausschließlich auf den nicht geeigneten adjustierten indirekten Vergleich.

Auf Basis dieses indirekten Vergleichs leitet der pU einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nalmefen gegenüber Naltrexon ab. Dieser Einschätzung des pU wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.3, 2.4 und 2.5).

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage indirekter Vergleiche befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.5.1) des Dossiers.

Der pU begründet die Vorlage des indirekten Vergleichs von Nalmefen gegenüber Naltrexon mit der Tatsache, dass keine direkt vergleichenden Studien mit Naltrexon vorliegen. Dies ist nachvollziehbar.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nichtrandomisierten vergleichenden Studien und keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Nalmefen herangezogen.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU präsentiert im Rahmen der Nutzenbewertung Ergebnisse zu Surrogatendpunkten und beschreibt in Modul 4 (Abschnitt 4.5.4) warum aus seiner Sicht aus diesen Endpunkten Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet werden können.

Da keine relevanten Studien im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in die Bewertung eingeschlossen wurden, wird die Verwendung von Surrogatendpunkten im Dossier des pU nicht weiter kommentiert.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU beschreibt ausführlich und nachvollziehbar die Erkrankung. Die Zielpopulation für Nalmefen bilden laut Fachinformation erwachsene Patienten mit Alkoholabhängigkeit, deren Alkoholkonsum sich auf einem hohen Risikoniveau befindet, bei denen keine körperlichen Entzugserscheinungen vorliegen und für die keine sofortige Entgiftung erforderlich ist. Die Behandlung mit Nalmefen sollte nur bei Patienten eingeleitet werden, deren Alkoholkonsum sich 2 Wochen nach einer initialen Untersuchung weiterhin auf einem hohen Risikoniveau befindet [8].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU führt an, dass die bedarfsabhängige Gabe die Compliance der Patienten erhöht.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Zur Ermittlung der Zielpopulation zieht der pU das Epidemiologische Suchtsurvey heran. Die Erhebung ergab, dass im Jahr 2012 4,8 % der männlichen und 2,0 % der weiblichen 18- bis 64-Jährigen an einer Alkoholabhängigkeit erkrankt waren [25]. Bei den über 65-Jährigen waren es 1,08 % der Männer und 0,64 % der Frauen [26]. Diese alters- und geschlechtsspezifische Prävalenz überträgt der pU auf die GKV-Versichertenstatistik des Jahres 2012 [27]. Daraus resultieren 1 590 000 GKV-Versicherte mit einer Alkoholabhängigkeit im Jahr 2012. Die Zielpopulation wird über 3 weitere Schritte auf Grundlage der oben genannten alkoholabhängigen Patienten der GKV definiert:

1) Zunächst wird der Anteil der Patienten mit einem hohen Alkoholkonsum ermittelt. Laut der Erhebung des Epidemiologischen Suchtsurvey trinken 27,43 % der alkoholabhängigen Männer und 19,09 % der alkoholabhängigen Frauen in Deutschland monatliche Alkoholmengen, die nach WHO-Risikoklassifikation mindestens einem hohen Risikoniveau (Frauen > 40 g/Tag; Männer > 60 g/Tag) entsprechen.

2) Im nächsten Schritt wird der Anteil der Patienten abgezogen, die eine Entwöhnung oder Entgiftung erhalten. Dies setzt der pU gleich mit den Patienten, die körperliche Entzugserscheinungen haben oder bei denen eine sofortige Entgiftung erforderlich ist. Der pU ermittelt auf Basis einer Routinedatenauswertung zur Alkoholabhängigkeit [28], dass 11,2 % der ambulant diagnostizierten alkoholabhängigen Patienten im Sinne der Entgiftung und Entwöhnung stationär oder teilstationär behandelt werden und deshalb nicht Teil der Zielpopulation sind. Der pU merkt an, dass es keine spezifischen Abrechnungsziffern für die

Behandlung alkoholabhängiger Patienten gibt. Daher können für den ambulanten Bereich keine Angaben zu der Anzahl der Patienten gemacht werden, die im Sinne der Entgiftung und Entwöhnung behandelt werden. Damit geht er von einer Spanne von 0 % bis 11,2 % aus.

3) Zuletzt ermittelt der pU den Anteil der Patienten, die 2 Wochen nach dem Erstbesuch beim Arzt weiterhin auf mindestens hohem WHO-Risikoniveau Alkohol trinken. Da hierzu keine Daten vorliegen, verwendet der pU den in der Zulassungsstudie ermittelten Anteil von 63 %.

Somit ergibt sich eine GKV-Zielpopulation von 220 000 bis 248 000 Patienten.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Herleitung der GKV-Zielpopulation ist bis auf die Ermittlung des Anteils der Patienten nachvollziehbar, bei denen körperliche Entzugserscheinungen vorliegen oder eine sofortige Entgiftung erforderlich ist. Die Werte der Spanne sind mit Unsicherheit behaftet. Einerseits ist davon auszugehen, dass es Patienten gibt, bei denen körperliche Entzugserscheinungen vorliegen oder eine sofortige Entgiftung erforderlich ist. Der untere Wert der Spanne könnte somit zu einer Überschätzung der Zielpopulation führen. Andererseits bezieht der pU bei einem Anteil von 11,2 % auch Patienten in der Entwöhnung ein, die für die Behandlung mit Nalmefen in Frage kommen. Ebenso berücksichtigt er keine Rückfallquote, sodass mit dem oberen Wert der Spanne tendenziell von einer Unterschätzung auszugehen ist. Des Weiteren ergibt sich eine zusätzliche Einschränkung der GKV-Zielpopulation durch die Verordnungseinschränkung in Anlage III Nummer 2 der Arzneimittelrichtlinie, die der pU nicht berücksichtigt [18]. Hiernach werden Mittel zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit unter anderem nur unter folgendem Aspekt erstattet: „zur Unterstützung der Reduktion des Alkoholkonsums bei alkoholkranken Patienten, die auf eine Abstinenztherapie hingeführt werden, für die aber entsprechende Therapiemöglichkeiten nicht zeitnah zur Verfügung stehen.“ Der Anteil der Patienten, für die aber entsprechende Therapiemöglichkeiten nicht zeitnah zur Verfügung stehen, kann jedoch nicht quantifiziert werden. Zur Ermittlung des Anteils der Patienten, die 2 Wochen nach dem Erstbesuch beim Arzt weiterhin auf mindestens hohem WHO-Risikoniveau Alkohol trinken, zieht der pU eine Zulassungsstudie heran. Daher besteht Unsicherheit, ob dieser Wert dem Versorgungsalltag entspricht. Die Angaben des pU sind insgesamt mit Unsicherheit behaftet.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU macht keine Angaben zur zukünftigen Änderung der Anzahl der GKV-Patienten. Er verweist auf eine Aussage des IFT, das sich ebenfalls nicht in der Lage sieht, eine Prognose über die Entwicklung der Gesamtzahl der Alkoholabhängigen in Deutschland für die nächsten Jahre zu treffen.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.1 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU gibt korrekt an, dass die Behandlungsdauer für Nalmefen vom Bedarf abhängt [8] und für Naltrexon kontinuierlich ist [17]. Laut der Verordnungseinschränkung in Anlage III Nummer 2 der Arzneimittelrichtlinie [18] erfolgt eine Kostenübernahme der Mittel zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit durch die GKV zur Unterstützung der Reduktion des Alkoholkonsums bei alkoholkranken Patienten, die auf eine Abstinenztherapie hingeführt werden, bis zu 3, in Ausnahmefällen bis zu 6 Monaten. Daher berechnet der pU die Jahrestherapiekosten für beide Arzneimittel mit einer Behandlungsdauer von 3 und 6 Monaten. Zur Ermittlung Häufigkeit der Applikation von Nalmefen innerhalb dieser Behandlungszeiträume zieht der pU die klinischen Zulassungsstudien heran. Bei einer Behandlungsdauer von 3 bzw. 6 Monaten geht er von einer Tabletteneinnahme an 56 bzw. 106 Tagen aus.

Aufgrund der Unsicherheit des vom pU ermittelten Arzneimittelbedarfs von Nalmefen, gibt das Institut eine Spanne an. Es geht von einer Mindestbehandlungsdauer von einem Tag und der maximalen Behandlungsdauer von 3 (91 Tage) bzw. 6 Monaten (183 Tagen) aus.

Bei Naltrexon betrachtet das Institut auf Grund der kontinuierlichen Gabe ausschließlich die Behandlungsdauer von 3 bzw. 6 Monaten.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben zum Verbrauch sind plausibel und entsprechen den Fach- und Gebrauchsinformationen [8,17].

3.2.3 Kosten

Der pU gibt die Kosten für Nalmefen und die zweckmäßige Vergleichstherapie Naltrexon korrekt an.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt an, dass zwischen Nalmefen und Naltrexon nur ein regelhafter Unterschied bei der notwendigen Inanspruchnahme zusätzlicher Leistungen besteht. Bei der Anwendung von Naltrexon muss vor Behandlungsbeginn sichergestellt werden, dass der Patient opiatfrei ist [17]. Hierfür berechnet der pU Kosten von 12,56 € für einen Naloxon-Provokationstest bestehend aus den Arzneimittelkosten für Naloxon sowie der EBM Ziffer 02331 für die ärztliche Versorgung.

Da der Naloxon-Provokationstest eine von mehreren Möglichkeiten der Sicherstellung ist, dass der Patient opiatfrei ist, sieht das Institut den Naloxon-Provokationstest nicht als regelhafte zu berücksichtigende GKV-Leistung an.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Bei einer Behandlungsdauer von 3 Monaten gibt der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 457,12 € für Nalmefen und 356,95 € für Naltrexon an.

Bei einer Behandlungsdauer von 6 Monaten gibt der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 629,48 € für Nalmefen und 799,96 € für Naltrexon an.

Berücksichtigt man eine Mindestbehandlungsdauer von einem Tag bzw. einer Packung und eine maximale Behandlungsdauer von 3 bzw. 6 Monaten und folgt nicht der Annahme des pU zur Behandlungshäufigkeit von Nalmefen, ergibt sich eine Spanne von 272,53 € bis 545,06 € bzw. 1090,12 €

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht in Anlehnung an die Häufigkeit der ambulanten Arzneimitteltherapie bei Alkoholabhängigen mit dem Ziel der Abstinenz von einem Versorgungsanteil von 1,7 % der Zielpopulation aus. Diesen geringen Versorgungsanteil führt er auf den innovativen Charakter der Therapie in Deutschland zurück.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben des pU zur GKV-Zielpopulation berücksichtigen nicht die zusätzliche Einschränkung der GKV-Zielpopulation durch die Verordnungseinschränkung in Anlage III Nummer 2 der Arzneimittelrichtlinie. Hiernach werden Mittel zur Behandlung der Alkoholabhängigkeit nur erstattet, wenn entsprechende Therapiemöglichkeiten zur Abstinenztherapie nicht zeitnah zur Verfügung stehen. Die Angaben des pU sind mit Unsicherheit behaftet. Die Jahrestherapiekosten pro Patient sind in ihrer Größenordnung nachvollziehbar, wobei die Ermittlung des Arzneimittelbedarfs von Nalmefen mit großer Unsicherheit behaftet ist. Deshalb wird eine Spanne angenommen. Der vom pU berücksichtigte Naloxon-Provokationstest als zusätzliche GKV-Leistung stellt nach Auffassung des Instituts keine regelhafte Leistung für alle Patienten der Zielpopulation dar.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 sowie in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In den Abschnitten 2.1.1 und 2.1.2 des Dossiers macht der pU administrative Angaben zum Arzneimittel und beschreibt umfassend den Wirkmechanismus von Nalmefen sowie von Naltrexon, der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassene Anwendungsgebiete

Die Angaben in den Abschnitten 2.2.1 und 2.2.2 des Dossiers zum zugelassenen Anwendungsgebiet in Deutschland entsprechen der Fachinformation.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Abschnitt 3.4 des Dossiers soll Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung benennen, die sich aus diversen Quellen (z. B. der Fach- oder Gebrauchsinformation, dem Risk-Management-Plan) ergeben. Die seitens des pU gemachten Angaben sind im Abgleich mit den Inhalten dieser Quellen umfassend.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

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

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 5 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nalmefen.

Tabelle 5: Nalmefen – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Reduktion des Alkoholkonsums bei erwachsenen Patienten mit Alkoholabhängigkeit, deren Alkoholkonsum sich auf einem hohen Risikoniveau befindet.	Naltrexon ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b: Zur Unterstützung der Reduktion des Alkoholkonsums nach den Maßgaben der Verordnungseinschränkung in Anlage III Nummer 2 der Arzneimittel-Richtlinie mit psychosozialer Unterstützung entsprechend der Zulassung.</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Nalmefen	Erwachsenen Patienten mit Alkoholabhängigkeit deren Alkoholkonsum sich auf einem hohen Risikoniveau befindet bei denen keine körperlichen Entzugserscheinungen vorliegen und für die keine sofortige Entgiftung erforderlich ist.	220 000 bis 248 000	Die Angaben des pU zur GKV-Zielpopulation sind als unsicher anzusehen. Der pU überschätzt mutmaßlich die Anzahl an Patienten, die für eine Behandlung mit Nalmefen infrage kommen, da er eine Einschränkung der GKV-Zielpopulation durch die Verordnungseinschränkung in Anlage III Nummer 2 der Arzneimittelrichtlinie nicht berücksichtigt.
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 7: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Nalmefen	Erwachsene Patienten mit Alkoholabhängigkeit, deren Alkoholkonsum sich auf einem hohen Risikoniveau befindet, bei denen keine körperlichen Entzugserscheinungen vorliegen und für die keine sofortige Entgiftung erforderlich ist.	272,53 ^a –454,06 ^b bzw. 1090,12 ^b	Aufgrund der Unsicherheit bei der Annahme der Behandlungshäufigkeit bei Nalmefen, gibt das Institut die Jahrestherapiekosten für eine Spanne von einer Mindestbehandlungsdauer von einem Tag und der maximalen Behandlungsdauer von 3 bzw. 6 Monaten an.
Naltrexon	Erwachsene Patienten mit Alkoholabhängigkeit, deren Alkoholkonsum sich auf einem hohen Risikoniveau befindet, bei denen keine körperlichen Entzugserscheinungen vorliegen und für die keine sofortige Entgiftung erforderlich ist.	457,12 ^a bzw. 799,96 ^a + Naloxon- Provokationstest: 12,56 ^a	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient für 3 bzw. 6 Monate sind plausibel. Da der Naloxon-Provokationstest eine Möglichkeit der Sicherstellung ist, dass der Patient opiatfrei ist, sieht das Institut den Naloxon-Provokationstest nicht als regelhafte zu berücksichtigende GKV-Leistung an.
a: Angaben des pU b: Berechnung des Instituts GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

„Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.“

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Störungen, Langzeitanwendung > 1 Jahr, Gleichzeitige Einnahme anderer ZNS-wirksamen Medikamente (ATC-Codes N06A (Antidepressiva), N05A (Antipsychotika), N05B (Anxiolytika) oder N05C (Hypnotika)).

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

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 25.10.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 25.09.2014 [Zugriff: 25.10.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-922/VerfO_2014-06-19.pdf.
3. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.
4. Lundbeck. 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: study 12013A; integrated clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.
5. Lundbeck. Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, efficacy study of 20mg nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence: study 12014A; integrated clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.
6. Lundbeck. Randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, efficacy study of 20mg nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence: study 12023A; integrated clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.
7. Biotie Therapies Corporation. Targeted CPH-101 in the treatment of heavy alcohol drinkers with impaired control: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with randomized withdrawal; study CPH-101-0801-01; 0-28 and 28-52 week evaluation; clinical study report [unveröffentlicht]. 2004.
8. Lundbeck. Selincro 18 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 12.2013 [Zugriff: 24.10.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. World Health Organization. International guide for monitoring alcohol consumption and related harm [online]. 2000 [Zugriff: 29.10.2014]. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66529/1/WHO_MSD_MSB_00.4.pdf.
10. Anton RF, Moak DH, Latham P, Waid LR, Myrick H, Voronin K et al. Naltrexone combined with either cognitive behavioral or motivational enhancement therapy for alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25(4): 349-357.
11. Balldin J, Berglund M, Borg S, Mansson M, Bendtsen P, Franck J et al. A 6-month controlled naltrexone study: combined effect with cognitive behavioral therapy in outpatient treatment of alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27(7): 1142-1149.

12. Heinälä P, Alho H, Kiianmaa K, Lonnqvist J, Kuoppasalmi K, Sinclair JD. Targeted use of naltrexone without prior detoxification in the treatment of alcohol dependence: a factorial double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21(3): 287-292.
13. Morris PL, Hopwood M, Whelan G, Gardiner J, Drummond E. Naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial. *Addiction* 2001; 96(11): 1565-1573.
14. O'Malley SS, Rounsaville BJ, Farren C, Namkoong K, Wu R, Robinson J et al. Initial and maintenance naltrexone treatment for alcohol dependence using primary care vs specialty care: a nested sequence of 3 randomized trials. *Arch Intern Med* 2003; 163(14): 1695-1704.
15. O'Malley SS, Robin RW, Levenson AL, GreyWolf I, Chance LE, Hodgkinson CA et al. 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. *Alcohol Clin Exp Res* 2008; 32(7): 1271-1283.
16. Volpicelli JR, Rhines KC, Rhines JS, Volpicelli LA, Alterman AI, O'Brien CP. Naltrexone and alcohol dependence: role of subject compliance. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54(8): 737-742.
17. Desitin. Adepend 50 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 05.2013 [Zugriff: 24.10.2014]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Arzneimittel-Richtlinie; Anlage III: Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten [online]. 13.05.2014 [Zugriff: 29.10.2014]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-351/AM-RL-III-Verordnungserschraenkungen_2014-05-13.pdf.
19. Starosta AN, Leeman RF, Volpicelli JR. The BRENDA model: integrating psychosocial treatment and pharmacotherapy for the treatment of alcohol use disorders. *J Psychiatr Pract* 2006; 12(2): 80-89.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.1. Köln: IQWiG; 2013. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf.
21. Chick J, Anton R, Checinski K, Croop R, Drummond DC, Farmer R et al. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of naltrexone in the treatment of alcohol dependence or abuse. *Alcohol Alcohol* 2000; 35(6): 587-593.
22. Gastpar M, Bonnet U, Boning J, Mann K, Schmidt LG, Soyka M et al. Lack of efficacy of naltrexone in the prevention of alcohol relapse: results from a German multicenter study. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22(6): 592-598.

23. Guardia J, Caso C, Arias F, Gual A, Sanahuja J, Ramirez M et al. A double-blind, placebo-controlled study of naltrexone in the treatment of alcohol-dependence disorder: results from a multicenter clinical trial. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26(9): 1381-1387.
24. Huang MC, Chen CH, Yu JM, Chen CC. A double-blind, placebo-controlled study of naltrexone in the treatment of alcohol dependence in Taiwan. *Addict Biol* 2005; 10(3): 289-292.
25. Pabst A, Kraus L, Gomes de Matos E, Piontek D. Substanzkonsum und substanzbezogene Störungen in Deutschland im Jahr 2012. *Sucht* 2013; 59(6): 321-331.
26. Institut für Therapieforschung. Expertise zu Alkoholabhängigkeit in Deutschland: Aktualisierung für das Datenjahr 2012; Endbericht [unveröffentlicht]. 2014.
27. Bundesministerium für Gesundheit. Statistik über Versicherte gegliedert nach Status, Alter, Wohnort und Kassenart: KM6-Statistik [online]. 20.11.2012 [Zugriff: 29.10.2014].
URL:
http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM6_2012_121120.xls.
28. Universität Duisburg-Essen. Empirische Analyse der Versorgungssituation von Versicherten mit Alkoholabhängigkeit (ICD F10.2) auf abrechnungsrelevanten Daten: Endergebnisse; Version 2 [unveröffentlicht]. 2013.

Anhang A – Tabellen zur Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien und Charakterisierung der Interventionen

Tabelle 8: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Nalmefen vs. Naltrexon

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; einschließlich Operationalisierung ^a
Studien zu Nalmefen						
12013A	RCT, doppel-blind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erwachsene Patienten ≥ 18 Jahre ▪ Alkoholabhängigkeit nach DSM-IV-TR ▪ ≥ 6 HDD 4 Wochen vor dem Screening ▪ ≤ 14 aufeinanderfolgende abstinente Tage in den letzten 4 Wochen vor dem Screening 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nalmefen 20 mg + psychosoziale Unterstützung (N = 509) ▪ Placebo + psychosoziale Unterstützung (N = 166) <p>Davon relevante Teilpopulation^b:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nalmefen 20 mg (n = 145) ▪ Placebo (n = 42) 	<p>Screeningperiode: 2 Wochen</p> <p>Behandlungsphase: 52 Wochen</p> <p>Safety Follow-up: 4 Wochen</p>	<p>Estland, Großbritannien, Lettland, Litauen, Polen, Russland, Slowakei, Tschechien, Ungarn, Ukraine</p> <p>03/2009–11/2010</p>	Anzahl HDD/Monat, TAC/Monat
12014A	RCT, doppel-blind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erwachsene Patienten ≥ 18 Jahre ▪ Alkoholabhängigkeit nach DSM-IV-TR ▪ ≥ 6 HDD 4 Wochen vor dem Screening ▪ ≥ mittleres DRL (> 20 g Alkohol/Tag für Frauen und > 40 g Alkohol/Tag für Männer) in den letzten 4 Wochen vor dem Screening ▪ ≤ 14 aufeinanderfolgende abstinente Tage in den letzten 4 Wochen vor dem Screening 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nalmefen 20 mg + psychosoziale Unterstützung (N = 306) ▪ Placebo + psychosoziale Unterstützung (N = 298) <p>Davon relevante Teilpopulation^b:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nalmefen 20 mg (n = 180) ▪ Placebo (n = 170) 	<p>Screeningperiode: 1-2 Wochen</p> <p>Behandlungsphase: 24 Wochen</p> <p>Auslaufphase: 4 Wochen</p> <p>Safety Follow-up: 4 Wochen</p>	<p>Deutschland, Finnland, Österreich, Schweden</p> <p>12/2008–10/2010</p>	Anzahl HDD/Monat, TAC/Monat

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Nalmefen vs. Naltrexon (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; einschließlich Operationalisierung ^a
Studien zu Nalmefen						
12023A	RCT, doppel-blind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erwachsene Patienten ≥ 18 Jahre ▪ Alkoholabhängigkeit nach DSM-IV-TR ▪ ≥ 6 HDD 4 Wochen vor dem Screening ▪ ≥ mittleres DRL (> 20 g Alkohol/Tag für Frauen und > 40 g Alkohol/Tag für Männer) in den letzten 4 Wochen vor dem Screening ▪ ≤ 14 aufeinanderfolgende abstinente Tage in den letzten 4 Wochen vor dem Screening 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nalmefen 20 mg + psychosoziale Unterstützung (N = 358) ▪ Placebo + psychosoziale Unterstützung (N = 360) <p>Davon relevante Teilpopulation^b:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nalmefen 20 mg (n = 155) ▪ Placebo (n = 162) 	<p>Screeningperiode: 1-2 Wochen</p> <p>Behandlungsphase: 24 Wochen</p> <p>Auslaufphase: 4 Wochen</p> <p>Safety Follow-up: 4 Wochen</p>	<p>Belgien, Frankreich, Italien, Polen, Portugal, Spanien, Tschechien</p> <p>03/2009–03/2011</p>	<p>Anzahl HDD/Monat TAC/Monat</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Nalmefen vs. Naltrexon (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; einschließlich Operationalisierung ^a
Studien zu Nalmefen						
CPH-101-0801	RCT, doppel-blind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erwachsene Patienten ≥ 18 Jahre ▪ Schwierigkeiten den Alkoholkonsum zu kontrollieren: <ul style="list-style-type: none"> ▫ häufiger Konsum größerer Alkoholmengen oder über einen längeren Zeitraum als beabsichtigt ▫ ständiges Bedürfnis nach Alkohol oder erfolglose Versuche den Alkoholkonsum zu kontrollieren ▪ ≥ 18 HDD in den letzten 12 Wochen (≥ 5 alkoholische Getränke für Männer, ≥ 4 alkoholische Getränke für Frauen) ▪ ≤ 14 aufeinanderfolgende abstinente Tage in den letzten 12 Wochen vor dem Screening 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nalmefen 20 mg + psychosoziale Unterstützung (N = 242) ▪ Placebo + psychosoziale Unterstützung (N = 161) <p>Davon relevante Teilpopulation^b:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nalmefen 20 mg (n = 102) ▪ Placebo (n = 75) 	<p>Screeningperiode: max. 2 Wochen</p> <p>Behandlungsphase: 28 Wochen</p> <p>Auslaufphase: 24 Wochen</p>	Finnland 12/2001–06/2003	Anzahl HDD/Monat

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Nalmefen vs. Naltrexon (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; einschließlich Operationalisierung ^a
Studien zu Naltrexon						
Anton 2005	RCT, doppel-blind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erwachsene Patienten ≥ 21–70 Jahre ▪ Alkoholabhängigkeit nach DSM-IV einschließlich Kriterium 2 (Kontrollverlust über das Trinken) ▪ ≤ 1 vorherige stationäre Entgiftung ▪ ≥ 5 alkoholische Getränke/Tag für Männer und ≥ 4 alkoholische Getränke/Tag für Frauen innerhalb der letzten 90 Tage vor Studieneintritt ▪ Abstinenter an ≥ 5 Tage vor Studienbeginn 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Naltrexon 50 mg + kognitive Verhaltenstherapie (N = 39) ▪ Placebo + kognitive Verhaltenstherapie (N = 41) ▪ Naltrexon 50 mg + motivierende Gesprächsführung (N = 41) ▪ Placebo + motivierende Gesprächsführung (N = 39) 	Screeningperiode: 5-10 Tage Behandlungsphase: 12 Wochen Follow-up: nach 26 und 40 Wochen	USA Keine Angaben zum Zeitraum	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anzahl der alkoholischen Getränke pro Trinktag ▪ Prozentualer Anteil der abstinenten Tage während der Behandlungsphase
Ballidin 2003	RCT, doppel-blind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erwachsene Patienten ≥ 18–65 Jahre ▪ Alkoholabhängigkeit nach DSM-IV ▪ ≥ 20 HDD in den letzten 60 Tagen vor Screening (≥ 5 alkoholische Getränke/Tag für Männer, ≥ 4 alkoholische Getränke/Tag für Frauen) ▪ ≤ 14 abstinenten Tage in den letzten 12 Wochen vor dem Screening ▪ mind. 14 und max. 28 zusammenhängende Abstinenztage vor Randomisierung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Naltrexon 50 mg + kognitive Verhaltenstherapie (N = 25) ▪ Placebo + kognitive Verhaltenstherapie (N = 30) ▪ Naltrexon 50 mg + supportive Therapie (N = 31) ▪ Placebo + supportive Therapie (N = 32) 	Screeningperiode: 1 Woche Placebo run-in: 1 Woche Behandlungsphase: 24 Wochen	Schweden 12/1995–12/1996	Anzahl der HDD während der Behandlungsphase

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Nalmefen vs. Naltrexon (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; einschließlich Operationalisierung ^a
Studien zu Naltrexon						
Heinälä 2001	RCT, doppel-blind, parallel, faktoriell	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erwachsene Patienten ≥ 21–65 Jahre ▪ Alkoholabhängigkeit nach DSM-IV ▪ Mittlerer Alkoholkonsum in den letzten 30 Tagen vor Studienbeginn ≥ 5 alkoholische Getränke/Tag 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Naltrexon 50 mg + kognitive Verhaltenstherapie (N = 34) ▪ Placebo + kognitive Verhaltenstherapie (N = 33) ▪ Naltrexon 50 mg + supportive Verhaltenstherapie (N = 29) ▪ Placebo + supportive Verhaltenstherapie (N = 25) 	Placebo Run-in: 1 Woche Behandlungsphase: 32 Wochen	Finnland Keine Angaben zum Zeitraum	Rückfall zu starkem Alkoholkonsum definiert als kombinierter Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 5 Standard alkoholische Getränke während einer Trinkepisode ▪ ≥ 5 Trinkepisoden pro Woche ▪ Patient erscheint alkoholisiert zu einer Studiervisite

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Nalmefen vs. Naltrexon (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; einschließlich Operationalisierung ^a
Studien zu Naltrexon						
Morris 2001	RCT, doppel- blind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erwachsene Männer \geq 18–65 Jahre ▪ Aktuelle DSM-III-R Diagnose für Alkoholabhängigkeit ▪ Mind. 3 Tage und max. 30 Tage abstinent vor Studienbeginn 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Naltrexon 50 mg + psychosoziale Gruppentherapie (N = 55) ▪ Placebo + psychosoziale Gruppentherapie (N = 56) 	Behandlungsphase: 12 Wochen	Australien Keine Angaben zum Zeitraum	<p>Aufrechterhaltung der Abstinenz, Rückfall zu Alkoholkonsum definiert als kombinierter Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ \geq 5 Standard alkoholische Getränke während einer Trinkepisode ▪ oder \geq 5 Trinkepisoden pro Woche oder an \geq 2 aufeinanderfolgenden Wochen <p>Atemalkoholwerte \geq 100 mg/dl</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Nalmefen vs. Naltrexon (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; einschließlich Operationalisierung ^a
Studien zu Naltrexon						
O'Malley 2003	Teil 1: RCT, offen Teil 2 RCT, doppelblind, parallel	Teil 1: ▪ Erwachsene Patienten ≥ 18–65 Jahre ▪ Alkoholabhängigkeit nach DSM- III-R ▪ Mind. 5 Tage und max. 30 Tage abstinent vor Studienbeginn Teil 2: ▪ ≤ 2 HDDs in den letzten 28 Tagen (in Teil 1 der Studie) ▪ Einnahme der Studienmedikation zu ≥ 60 % (in Teil 1 der Studie)	Teil 1: ▪ Naltrexon 50 mg + Beratung (N = 93) ▪ Naltrexon 50 mg + kognitive Verhaltenstherapie (N = 97) Teil 2: Randomisierung Responder aus Teil 1: <u>Naltrexon mit Beratung:</u> ▪ Naltrexon 50 mg + Beratung (N = 26) ▪ Placebo + Beratung (N = 27) <u>Naltrexon mit kognitiver Verhaltenstherapie:</u> ▪ Naltrexon 50 mg + kognitive Verhaltens- therapie (N = 30) ▪ Placebo + kognitive Verhaltenstherapie (N = 30)	Teil 1: 10 Wochen Teil 2: jeweils 24 Wochen	USA Keine Angaben zum Zeitraum	Teil 1: ▪ Prozentualer Anteil der abstinenten Tage/14 Tage ▪ Anteil der Responder: Ein Responder war definiert als ≤ 2 Tage HDD während einer 28-tägigen Behandlungsperiode Teil 2: ▪ Prozentualer Anteil der abstinenten Tage/Monat ▪ Anteil der Responder: Ein Responder war definiert als ≤ 2 Tage HDD während einer 28-tägigen Behandlungsperiode

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Nalmefen vs. Naltrexon (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; einschließlich Operationalisierung ^a
Studien zu Naltrexon						
O'Malley 2008	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erwachsene Patienten ≥ 18–65 Jahre ▪ Alkoholabhängigkeit nach DSM-IV ▪ Abstammung „American Indians“ oder „Alaska Natives“ ▪ > 14 alkoholische Getränke/Woche für Frauen und > 21 alkoholische Getränke/Woche für Männer ▪ ≥ 2 HDD während 30 Tage innerhalb der letzten 90 Tage vor Screening ▪ 4-30 zusammenhängende Abstinenztage vor der ersten Einnahme der Studienmedikation ▪ Keine Einnahme von Entgiftungsmedikation innerhalb der letzten 4 Tage vor Randomisierung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Naltrexon 50 mg + medizinisches Management und unterstützende Beratung (N = 34) ▪ Placebo + medizinisches Management und unterstützende Beratung (N = 34) ▪ Naltrexon 50 mg + Sertralin 100 mg + medizinisches Management und unterstützende Beratung (N = 33) 	Behandlungsphase: 16 Wochen	USA 01/2002–08/2005	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Abstinenz während der Behandlungsphase ▪ Rückfall zu Alkoholkonsum definiert als Zeitraum bis zum ersten HDD

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Nalmefen vs. Naltrexon (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; einschließlich Operationalisierung ^a
Studien zu Naltrexon						
Volpicelli 1997	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erwachsene Patienten ≥ 21–65 Jahre ▪ Alkoholabhängigkeit nach DSM-III-R ▪ ≤ 21 abstinenten Tage vor Studienbeginn ▪ Kürzlich abgeschlossene medizinische Entgiftung 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Naltrexon 50 mg + Psychotherapie (N = 48) ▪ Placebo + Psychotherapie (N = 49) 	Placebo Run-in 1 Woche Behandlungsphase: 12 Wochen	USA Keine Angaben zum Zeitraum	Zeit bis Rückfall definiert als kombinierter Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 5 Standard alkoholische Getränke während einer Trinkepisode ▪ oder ein dokumentierter Atemalkoholwert ≥ 100 mg/dl
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. b: Alle Patienten, deren Alkoholkonsum auf mindestens hohem Risikoniveau gemäß WHO (> 60 g Alkohol/Tag für Männer und > 40 g Alkohol/Tag für Frauen) zu Studienbeginn lag. c: Dosisanpassungen waren möglich auf 10 mg oder 40 mg bei Bedarf</p> <p>DRL: (drinking risk level) Risikoniveau für Alkoholkonsum; DSM: Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen; DSM-IV-TR: Diagnostischer und statistischer Leitfaden psychischer Störungen Version IV Text Revision; HDDs: Trinktage mit Alkoholkonsum ≥ 60 g für Männer und ≥ 40 g für Frauen; max.: maximal; min.: minimal; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Teilpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TAC: mittlerer täglicher Alkoholkonsum (g/Tag) über 28 Tage; vs.: versus; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>						

Tabelle 9: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Nalmefen vs. Naltrexon

Studie	Intervention	Vergleich	Begleittherapien
Studien zu Nalmefen			
12013A	Nalmefen 20 mg bei Bedarf, max. 1 Tablette/Tag 1–2 Stunden vor voraussichtlichem Alkoholkonsum + BRENDA	Placebo bei Bedarf, max. 1 Tablette/Tag 1–2 Stunden vor voraussichtlichem Alkoholkonsum + BRENDA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Begleittherapie: Alle Patienten erhielten zusätzlich eine auf Therapieadhärenz zielende psychosoziale Unterstützung (BRENDA), darüber hinaus gehende psychosoziale Programme waren während der Studie verboten. ▪ nicht erlaubte Begleitbehandlung: Opioide, Antidepressiva, systemische Kortikosteroide
12014A	Nalmefen 20 mg bei Bedarf, max. 1 Tablette/Tag, 1–2 Stunden vor voraussichtlichem Alkoholkonsum + BRENDA	Placebo bei Bedarf, max. 1 Tablette/Tag, 1–2 Stunden vor voraussichtlichem Alkoholkonsum + BRENDA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Begleittherapie: Alle Patienten erhielten zusätzlich eine auf Therapieadhärenz zielende psychosoziale Unterstützung (BRENDA), darüber hinaus gehende psychosoziale Programme waren während der Studie verboten. ▪ nicht erlaubte Begleitbehandlung: Opioide, Antipsychotika, Antidepressiva, systemische Kortikosteroide
12023A	Nalmefen 20 mg bei Bedarf, max. 1 Tablette/Tag 1–2 Stunden vor voraussichtlichem Alkoholkonsum + BRENDA	Placebo bei Bedarf, max. 1 Tablette/Tag 1–2 Stunden vor voraussichtlichem Alkoholkonsum + BRENDA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Begleittherapie: Alle Patienten erhielten zusätzlich eine auf Therapieadhärenz zielende psychosoziale Unterstützung (BRENDA), darüber hinaus gehende psychosoziale Programme waren während der Studie verboten. ▪ nicht erlaubte Begleitbehandlung: Opioide, Antipsychotika, Antidepressiva, systemische Kortikosteroide
CPH-101-0801	Nalmefen 20 mg bei Bedarf, max. 1 Tablette/Tag 1–2 Stunden vor voraussichtlichem Alkoholkonsum + biopsychosoziale Bewertung und motivierende Beratung Dosisanpassung nach 2 Wochen möglich: auf 40 bzw. 10 mg/Tag, nach Entscheidung des Prüfarztes	Placebo bei Bedarf, max. 1 Tablette/Tag 1–2 Stunden vor voraussichtlichem Alkoholkonsum + biopsychosoziale Bewertung und motivierende Beratung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Begleittherapie: Keine strukturierte psychosoziale Therapie geplant, aber biopsychosoziale Bewertung und motivierende Beratung zur Alkoholreduktion durch den Prüfarzt ▪ nicht erlaubte Begleitbehandlung: Opioide, Naltrexon, Disulfiram

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Nalmefen vs. Naltrexon (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich	Begleittherapien
Studien zu Naltrexon			
Anton 2005	Naltrexon 50 mg/Tag oral + kognitive Verhaltenstherapie	Placebo oral + kognitive Verhaltenstherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ begleitende Verhaltenstherapien: <ul style="list-style-type: none"> ▫ kognitive Verhaltenstherapie oder ▫ motivierende Gesprächsführung ▪ nicht erlaubte Begleitbehandlung zu Studienbeginn: Psychopharmaka, Antikonvulsiva, Disulfiram
	Naltrexon 50 mg/Tag oral + motivierende Gesprächsführung	Placebo oral + motivierende Gesprächsführung	
Balldin 2003	Naltrexon 50 mg/Tag oral + kognitive Verhaltenstherapie	Placebo oral + kognitive Verhaltenstherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ begleitende Verhaltenstherapien: <ul style="list-style-type: none"> ▫ kognitive Verhaltenstherapie gemäß MATCH-Manual durch geschultes Personal oder ▫ unterstützende und motivierende supportive Therapie durch den Prüfartz ▪ nicht erlaubte Begleitbehandlung: andere Medikamente zur Behandlung der Alkoholkrankheit, sowie Buspiron, Benzodiazepine und Lithium
	Naltrexon 50 mg/Tag oral + supportive Therapie	Placebo oral + supportive Therapie	
Heinäälä 2001	Naltrexon 50 mg/Tag oral + kognitive Verhaltenstherapie	Placebo oral + kognitive Verhaltenstherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ begleitende Verhaltenstherapien: <ul style="list-style-type: none"> ▫ kognitive Verhaltenstherapie gemäß finnischem Manual zur Bewältigung von übermäßigem Alkoholkonsum oder ▫ supportive Verhaltenstherapie zur Unterstützung der kompletten Abstinenz ▪ nicht erlaubte Begleitbehandlung zu Studienbeginn: Psychopharmaka, Antikonvulsiva, Disulfiram.
	Naltrexon 50 mg/Tag oral + supportive Verhaltenstherapie	Placebo oral + supportive Verhaltenstherapie	
	Wochen 1–12: tägliche Einnahme Wochen 13–32: bei Bedarf		
Morris 2001	Naltrexon 50 mg/Tag oral + psychosoziale Therapie	Placebo oral + psychosoziale Therapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alle Patienten erhielten zusätzlich eine psychosoziale Therapie gemäß australischem Manual zur Rückfallprophylaxe. ▪ nicht erlaubte Begleitbehandlung zu Studienbeginn: Opiate, Disulfiram

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich: Nalmefen vs. Naltrexon (Fortsetzung)

Studie	Intervention	Vergleich	Begleittherapien
Studien zu Naltrexon			
O'Malley 2003	Naltrexon 50 mg/Tag oral + Beratung Naltrexon 50 mg/Tag oral + kognitive Verhaltenstherapie	Placebo oral + Beratung Placebo oral + kognitive Verhaltenstherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vortherapie: 10-wöchige Behandlung mit Naltrexon 50 mg/Tag + Verhaltenstherapie ▪ Begleittherapie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Beratung: ein auf Therapieadhärenz zielendes Primary Care Counseling sowie Empfehlung zu den Anonymen Alkoholikern oder ▫ eine kognitive Verhaltenstherapie gemäß MATCH-Manual und Empfehlung zu den Anonymen Alkoholikern. ▪ nicht erlaubte Begleitbehandlung zu Studienbeginn: Opiate, Psychopharmaka
O'Malley 2008	Naltrexon 50 mg/Tag oral + medizinisches Management und unterstützender Beratung Dosititration: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tag 1: 12,5 mg ▪ Tag 2–3: 25 mg ▪ Tag 4 bis Woche 16: 50 mg ▪ nach Woche 16: Ausschleichen auf 25 mg/Tag für 4 Tage 	Placebo oral + medizinisches Management und unterstützender Beratung	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Begleittherapie: Alle Patienten erhielten zusätzlich medizinisches Management und unterstützender Beratung mit dem Ziel der Compliance und der Aufrechterhaltung der Abstinenz. ▪ nicht erlaubte Begleitbehandlung zu Studienbeginn: Opiate, Psychopharmaka
Volpicelli 1997	Naltrexon 50 mg/Tag oral + individuelle Psychotherapie	Placebo oral + individuelle Psychotherapie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Begleittherapie: Alle Patienten erhielten eine individuelle Psychotherapie zur Rückfallprophylaxe. ▪ nicht erlaubte Begleitbehandlung zu Studienbeginn: Disulfiram
BRENDA: Biopsychosocial evaluation, Report to the patient assessment, Empathic understanding of the patient's situation, Needs collaboratively identified by the patient and treatment provider, Direct advice to the patient on how to meet those needs, Assess reaction of the patient to advice and adjust as necessary for best care; k.A.: keine Angabe; MATCH: Matching Alcohol Treatments to Client Heterogeneity; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Gründer, Gerhard	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	ja	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Schneider, Wiebke; Guttempler in Deutschland	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung⁶, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

⁶ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung⁶, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?