

Anlage III

Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Datum	22. Dezember 2014
Stellungnahme zu	Nalmefen, Nr. 25, A14-30, Version 1.0, 26.11.2014
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer, www.akdae.de

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dosier- bewer- tung, S. 4	<p><u>Zusatznutzen im indirekten Vergleich</u></p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) in die Nutzenbewertung eingeschlossene Nalmefen-Studie CPH-101-0801 mit flexiblem Dosierungsregime (10, 20 oder 40 mg Nalmefen) wurde vom IQWiG nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p><u>Bewertung:</u></p> <p>Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass für die Nutzenbewertung allein die Zulassungsstudien 12014A (ESENSE 1, (6)), 12023A (ESENSE 2, (7)), 12013A (SENSE) in Frage kommen.</p>	
IQWiG Dosier- bewer- tung, S. 5	<p>Das IQWiG kritisiert, dass sechs der sieben vom pU vorgelegten doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) mit Naltrexon nur Patienten einschlossen, die vor Studienbeginn bereits seit mindestens mehreren Tagen abstinent sein mussten. Die vom pU eingeschlossenen und vom IQWiG berücksichtigten Nalmefen-Zulassungsstudien 12014A, 12023A, 12013A beschränkten sich hingegen auf Patienten, die in den vier Wochen vor dem Screening mindestens sechs Trinktage mit hohem Alkoholkonsum (Heavy Drinking Days [HDD]; ESENSE 1 + 2, SENSE) und ein mindestens mittleres Risikoniveau für Alkoholkonsum (Drinking Risk Level, DRL)</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dos- sier- bewer- tung, An- hang A, Tab. 8, S. 36 ff	<p>gemäß WHO aufwiesen (Männer > 40 g Alkohol/Tag, Frauen > 20 g/Tag; gilt nur für ESENSE 1 + 2).</p> <p>Es wurden für die Nutzenbewertung gemäß Zulassung nur diejenigen Teilpopulationen aus den genannten Studien herangezogen, die bei Studienbeginn (1–2 Wochen nach dem Screening) einen Alkoholkonsum auf mindestens hohem Risikoniveau (Männer: > 60 g Alkohol/Tag, Frauen: > 40 g Alkohol/Tag) zeigten.</p> <p><u>Bewertung:</u></p> <p>Die AkdÄ schließt sich im Ergebnis der Einschätzung des IQWiG an, dass ein Vergleich zweier unterschiedlicher Populationen ein hohes Verzerrungspotential birgt und der vorgelegte indirekte Vergleich für die Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet ist.</p> <p>Das IQWiG nimmt an, dass der Vergleich zugunsten von Nalmefen verzerrt würde. Aus Sicht der AkdÄ ist es allerdings nicht möglich, allein aufgrund des unterschiedlichen Trink- bzw. Abstinenzverhaltens zu Beginn der Studie, die Richtung der Verzerrung vorherzusagen.</p> <p>Das IQWiG schloss auch die siebte der vorgelegten Naltrexon-Studien aus. In dieser Studie (8) wurde ein für den indirekten Vergleich grundsätzlich geeignetes Patientenkollektiv untersucht, allerdings wurde nur in den ersten zwölf Wochen Naltrexon in Fixdosis von 50 mg/Tag eingesetzt. In der Hauptphase wurde auf eine Einnahme bei Bedarf umgestellt. Für den Zeitraum der ersten zwölf Wochen liegen keine rele-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossierbewertung, S. 19	<p>vanten Auswertungen vor. Das IQWiG kritisiert, dass in der Hauptphase die Anwendung von Naltrexon nicht zulassungsgemäß erfolgte und der Effekt von Naltrexon aufgrund dieser Unterdosierung möglicherweise unterschätzt würde.</p> <p><u>Bewertung:</u></p> <p>Die AkdÄ schließt sich grundsätzlich der Einschätzung des IQWiG an, dass die Studie von Heinälä (8) für den indirekten Vergleich nicht geeignet ist.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ wäre eine Auswertung, die sowohl eine fixe wie eine bedarfsweise Einnahme der Studienmedikation umfasst, wie sie für den Zeitraum nach 32 Wochen vorliegt, nicht für einen Vergleich geeignet.</p> <p>Das IQWiG kritisiert die Einschlusskriterien des pU bei der Selektion der nicht medikamentösen Begleittherapie was aus Sicht des IQWiG jedoch ohne Konsequenzen bleibe, da nicht eingeschlossene Studien aufgrund „falscher“ Populationen nicht für einen Vergleich geeignet waren.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ liegt der Kategorienbildung durch den pU keine etablierte Einteilung psychosozialer Begleittherapien zugrunde. Sie scheint eigens zum Zweck des Dossiers entwickelt worden zu sein. Es bleibt daher offen, ob alle wesentlichen Naltrexon-Studien in den indirekten Vergleich eingegangen sind. Zudem wird ein Effekt der Katego-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
Dossier Modul 4A, S. 116	<p>Tabelle 1: Trinkhäufigkeit nach 24 Wochen, HDD/Monat (Full Analysis Set [FAS], Mixed Model Repeated Measures [MMRM])</p> <table border="1" data-bbox="282 625 1196 970"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Baseline, MW ± SD</th> <th>Adjustierte Änderung in Woche 24 zu Baseline MW ± SE</th> <th>Reduktion Anzahl, Differenz NMF vs. PBO (95 % CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>12014A</td> <td>NMF: 22,95 (± 5,9) PBO: 23,14 (± 5,4)</td> <td>NMF: -11,64 ± 1,0 PBO: -7,96 ± 0,95</td> <td>-3,68 (-5,68; -1,51), p = 0,0010</td> </tr> <tr> <td>12023A</td> <td>NMF: 22,71 (± 6,0) PBO: 21,63 (± 6,4)</td> <td>NMF: -12,88 ± 0,93 PBO: -10,22 ± 0,94</td> <td>-2,66 (-4,98; -0,33), p = 0,0253</td> </tr> <tr> <td>12013A</td> <td>NMF: 19,14 (± 6,3) PBO: 18,56 (± 6,4)</td> <td>NMF: -9,88 ± 0,89 PBO: -7,24 ± 1,37</td> <td>-2,64 (-5,52; 0,23), p = 0,0714</td> </tr> </tbody> </table> <p>MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; CI: Konfidenzintervall; NMF: Nalmefen; PBO: Placebo</p>	Studie	Baseline, MW ± SD	Adjustierte Änderung in Woche 24 zu Baseline MW ± SE	Reduktion Anzahl, Differenz NMF vs. PBO (95 % CI)	12014A	NMF: 22,95 (± 5,9) PBO: 23,14 (± 5,4)	NMF: -11,64 ± 1,0 PBO: -7,96 ± 0,95	-3,68 (-5,68; -1,51), p = 0,0010	12023A	NMF: 22,71 (± 6,0) PBO: 21,63 (± 6,4)	NMF: -12,88 ± 0,93 PBO: -10,22 ± 0,94	-2,66 (-4,98; -0,33), p = 0,0253	12013A	NMF: 19,14 (± 6,3) PBO: 18,56 (± 6,4)	NMF: -9,88 ± 0,89 PBO: -7,24 ± 1,37	-2,64 (-5,52; 0,23), p = 0,0714	
Studie	Baseline, MW ± SD	Adjustierte Änderung in Woche 24 zu Baseline MW ± SE	Reduktion Anzahl, Differenz NMF vs. PBO (95 % CI)															
12014A	NMF: 22,95 (± 5,9) PBO: 23,14 (± 5,4)	NMF: -11,64 ± 1,0 PBO: -7,96 ± 0,95	-3,68 (-5,68; -1,51), p = 0,0010															
12023A	NMF: 22,71 (± 6,0) PBO: 21,63 (± 6,4)	NMF: -12,88 ± 0,93 PBO: -10,22 ± 0,94	-2,66 (-4,98; -0,33), p = 0,0253															
12013A	NMF: 19,14 (± 6,3) PBO: 18,56 (± 6,4)	NMF: -9,88 ± 0,89 PBO: -7,24 ± 1,37	-2,64 (-5,52; 0,23), p = 0,0714															

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
Dossier Modul 4A, S. 123	<p>Tabelle 2: Trinkmenge nach 24 Wochen, TAC in g Alkohol/Tag (FAS, MMRM)</p> <table border="1" data-bbox="277 624 1189 922"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Baseline, MW ± SD</th> <th>Adjustierte Änderung in Woche 24 zu Baseline MW ± SE</th> <th>Reduktion in g/Tag, NMF vs. PBO (95 % CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>12014A</td> <td>NMF: 102,18 (± 42,9) PBO: 98,71 (± 40,5)</td> <td>NMF: -58,28 ± 4,12 PBO: -39,9 ± 3,89</td> <td>-18,32 (-26,91; -9,73), p < 0,0001</td> </tr> <tr> <td>12023A</td> <td>NMF: 113,03 (± 48,0) PBO: 108,00 (± 47,4)</td> <td>NMF: -70,45 ± 3,98 PBO: -60,14 ± 4,01</td> <td>-10,31 (-20,16; -0,46), p = 0,0404</td> </tr> <tr> <td>12013A</td> <td>NMF: 100,35 (± 45,0) PBO: 100,64 (± 46,9)</td> <td>NMF: -56,69 ± 4,27 PBO: -41,40 ± 6,60</td> <td>-15,29 (-29,12; -1,46); p = 0,0306</td> </tr> </tbody> </table> <p>TAC: Total Alcohol Consumption</p>	Studie	Baseline, MW ± SD	Adjustierte Änderung in Woche 24 zu Baseline MW ± SE	Reduktion in g/Tag, NMF vs. PBO (95 % CI)	12014A	NMF: 102,18 (± 42,9) PBO: 98,71 (± 40,5)	NMF: -58,28 ± 4,12 PBO: -39,9 ± 3,89	-18,32 (-26,91; -9,73), p < 0,0001	12023A	NMF: 113,03 (± 48,0) PBO: 108,00 (± 47,4)	NMF: -70,45 ± 3,98 PBO: -60,14 ± 4,01	-10,31 (-20,16; -0,46), p = 0,0404	12013A	NMF: 100,35 (± 45,0) PBO: 100,64 (± 46,9)	NMF: -56,69 ± 4,27 PBO: -41,40 ± 6,60	-15,29 (-29,12; -1,46); p = 0,0306	
Studie	Baseline, MW ± SD	Adjustierte Änderung in Woche 24 zu Baseline MW ± SE	Reduktion in g/Tag, NMF vs. PBO (95 % CI)															
12014A	NMF: 102,18 (± 42,9) PBO: 98,71 (± 40,5)	NMF: -58,28 ± 4,12 PBO: -39,9 ± 3,89	-18,32 (-26,91; -9,73), p < 0,0001															
12023A	NMF: 113,03 (± 48,0) PBO: 108,00 (± 47,4)	NMF: -70,45 ± 3,98 PBO: -60,14 ± 4,01	-10,31 (-20,16; -0,46), p = 0,0404															
12013A	NMF: 100,35 (± 45,0) PBO: 100,64 (± 46,9)	NMF: -56,69 ± 4,27 PBO: -41,40 ± 6,60	-15,29 (-29,12; -1,46); p = 0,0306															
Dossier Modul 4A, S. 569 ff	<p>Die <u>Abbruchraten</u> in den Studien waren hoch (vgl. auch EPAR S. 37 (15)); sie lagen in den Zulassungsstudien unter Placebo zwischen 32–38 % und unter Nalmefen zwischen 38–54 %.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ESENSE 1: Randomisiert wurden 298 (PBO) und 306 (NMF) Patienten (all patient randomised set, APRS), beendet haben die Studie 200 (PBO) und 138 (NMF) Patienten (Completer); 32 % (PBO) und 54 % (NMF) brachen die Studie ab. • ESENSE 2: Randomisiert wurden 360 (PBO) und 358 (NMF) Patienten (APRS), beendet haben die Studie 210 (PBO) und 201 (NMF) Patienten (Completer); 38 % (PBO) und 41 % (NMF) brachen ab. • SENSE: Randomisiert wurden 166 (PBO) und 509 (NMF) Pati- 																	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>enten (APRS), beendet haben die Studie 112 (PBO) und 310 (NMF) Patienten; 32 % (PBO) und 38 % (NMF) brachen ab.</p> <p>Die Veränderung der co-primären Endpunkte gegenüber Baseline wurde mittels MMRM unter Verwendung beobachteter Fälle (OC) analysiert.</p> <p>Aufgrund der hohen Anzahl Studienabbrecher zeigten sich Unterschiede in der Effektgröße, je nachdem welche statistische Methode zum Ersatz fehlender Werte zum Einsatz kam. Die Biostatistics Working Party der EMA hatte im Rahmen der Zulassung bereits die zusätzliche Durchführung einer Sensitivitätsanalyse mittels eines „pattern mixture“ Modells empfohlen (vgl. EPAR S. 52 ff. (15)).</p> <p>Die Sensitivitätsanalysen von Van den Brink 2013 (13) zeigen, dass mittels multiple imputation (MI) mit einem placebo pattern mixture model die Effekte aus den gepoolten Subgruppendaten von ESENSE 1 + 2 nach 24 Wochen niedriger ausfielen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trinkhäufigkeit (HDD/Monat) um -1,8 Tage (-3,3 bis -0,3), p = 0,0229 • Alkoholmenge (TAC, g/Monat) um -8,0 g (-14,3 bis -1,6), p = 0,0137 <p>Die Sensitivitätsanalysen zeigten jedoch keine Widersprüche hinsichtlich der Richtung der Effekte (vgl. Supplement Van den Brink, Figure S3, S5 (13;14)).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Bewertung:</u></p> <p>Bei Ausgangswerten von 19 bis 23 HDD/Monat bzw. 99 bis 113 g Alkohol/Tag sind die Unterschiede zwischen den Gruppen (NMF vs. PBO) nach 24 Wochen verhältnismäßig klein und die Ergebnisse deuten darauf hin, dass der Großteil des Behandlungseffektes auf den Entschluss der Patienten, den Alkoholkonsum zu reduzieren, die in beiden Behandlungsarmen eingesetzte psychosoziale Behandlung (BRENDA) und auf unspezifische Wirkungen zurückzuführen ist.</p> <p>Bei hohen Abbruchraten zeigten Sensitivitätsanalysen, dass Unsicherheit über die Größe der Effekte besteht.</p>	
Dossier Modul 4A, S. 569 ff	<p><u>Subgruppen gemäß Zulassung</u></p> <p>Die <u>Auswertung der Subgruppen</u> (Definition siehe oben) erfolgte <u>post-hoc</u>. Die Subgruppen wurden gebildet, da 18 % (ESENSE 1) bzw. 33 % (ESENSE 2) der Studienpatienten ihren Alkoholkonsum bereits zwischen Screening (in Erwartung einer Behandlung) und der ein bis zwei Wochen später stattfindenden Randomisierung reduziert hatten (vgl. EPAR S. 50 (15)) und sie dementsprechend von einer Nalmefen-Therapie nur noch wenig profitierten.</p> <p>Von den randomisierten Patienten gingen weniger als 50 % in die Analysen der Subgruppen (Zielpopulation) ein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studie 12014A: APRS 306 (NMF), 298 (PBO); FAS der Zielpopulation 171 (NMF), 167 (PBO) 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Studie 12023A: APRS 358 (NMF), 360 (PBO), FAS der Zielpopulation 148 (NMF), 155 (PBO) • Studie 12013A: APRS 509 (NMF), 166 (PBO); FAS der Zielpopulation 141 (NMF), 42 (PBO) <p>In den Subgruppen konnten größere Behandlungseffekte erzielt werden als in der Gesamtpopulation. Aus pharmakologischer Sicht ist dieses Ergebnis nachvollziehbar, da zu erwarten ist, dass Nalmefen vor allem in Gegenwart von Alkohol wirkt (16;17).</p>	
<p>Dossier Modul 4A, S. 30 f, S. 111 ff</p> <p>Dossier Modul 4A, S. 99 ff,</p>	<p><u>Endpunkte</u></p> <p>Folgende Endpunkte wurden in den Studien erhoben und deren Ergebnisse im Dossier 4A des Herstellers berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trinkhäufigkeit bzw. Anzahl schwerer Trinktage (HDD), Trinkmenge (TAC), Alkoholkonsum (kombinierter Endpunkt aus Trinkhäufigkeit und Trinkmenge) • GGT, ALT, CDT, Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse (UE), Gesamtrate UE, Gesamtrate schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), spezifische UAWs <p>Folgende Endpunkte wurden (neben anderen) erhoben, aber nicht für den Vergleich mit der ZVT herangezogen. Dementsprechend wurden Sie im Dossier 4A nicht berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Response (TAC, „Response defined as a downward shift to <i>low risk or below</i>“ [RLDRL], “Clinical Global Impression” 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 569 ff	<p>[CGI])</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EQ-5D utility index, SF-36 • CGI-Score <p>Die primären Studienendpunkte Trinkhäufigkeit und Trinkmenge sind etablierte Surrogatparameter und sinnvoll für die Erfassung der Wirksamkeit auf das Behandlungsziel der „harm reduction“. Laut der „Guideline on the treatment of medicinal products for the treatment of alcohol dependence“ der EMA (18) kann in klinischen Studien die Wirksamkeit des intermediären Behandlungsziels „harm reduction“ durch eine klinisch relevante Abnahme von Trinkmenge (g Alkohol/Tag) und Trinktage (HDD) nachgewiesen werden. Das Ziel der Abstinenz sollte verfolgt werden, sobald ein Patient dafür empfänglich ist (vgl. EMA 2010, S. 10 (18)).</p> <p><u>Bewertung:</u></p> <p>Die Wirksamkeit von Nalmefen auf Trinkmenge und Trinkhäufigkeit ist, im Verhältnis zu den unspezifischen Effekten bzw. den Effekten der psychosozialen Unterstützung, die in den Zulassungsstudien bereits im Placeboarm erzielt werden konnten, allenfalls moderat ausgeprägt.</p> <p>Es bestehen Unsicherheiten bezüglich der Robustheit der Studienergebnisse (u. a. aufgrund der Kombination aus hohen Drop-out-Raten und der Tatsache, dass sie Post-hoc-Analysen entstammen) und Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die im Alltag relevanten Patien-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tengruppen (u. a. hinsichtlich Ausschlusskriterien und Vorbehandlungen). Die Effekte auf die primären Endpunkte wären zudem zeitlich auf eine Einnahmedauer von wenigen Monaten begrenzt.	
Dossier Modul 1A, S. 15; Modul 4A, S. 470	<p><u>Patientenrelevanter Nutzen</u></p> <p>Laut AM-RL soll eine zeitliche begrenzte Therapie mit einem Arzneimittel zur Konsumreduktion das Ziel verfolgen, Patienten auf eine Abstinenztherapie hinzuführen. Die Konsumreduktion stellt in diesem Sinne ein Zwischenziel auf dem Weg zur Abstinenz dar (5).</p> <p>Das Argument für das Therapieziel Konsumreduktion ist die damit zu erreichende Verringerung der alkoholbedingten Gesundheitsschäden. Im Herstellerdossier wird angeführt, dass eine positive Korrelation zwischen der Trinkmenge und dem Risiko für Folgeerkrankungen bestünde; genannt werden u. a. Krebserkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Leberzirrhose und Verletzungen. Es wird angeführt, dass sich mittels Reduktion der regelmäßigen und episodischen schweren Trinkereignisse die Mortalitätsrate senken ließe.</p> <p>Die AkdÄ stellt nicht in Abrede, dass epidemiologische Studien den Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und Mortalität für die jeweils betrachteten Bevölkerungsgruppen zeigen und dass hoher Alkoholkonsum zu Folgeschäden führt. Allerdings beziehen sich Untersuchungen, die den Einfluss der Konsumreduktion auf das Risiko für die Entwicklung von Folgeschäden bzw. die Mortalität untersuchen (vgl. z. B. Rehm 2013 (19)) auf deutlich längere Zeiträume, als die für</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nalmefen gemäß AM-RL in Frage kommenden Verordnungszeiträume von drei bis sechs Monaten.</p> <p><u>Bewertung:</u></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist mit dem Dossier nicht belegt, dass eine auf drei bis sechs Monate begrenzte Reduktion von Trinkhäufigkeit und Trinkmenge die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass alkoholabhängige Patienten das Ziel der Alkoholabstinenz erreichen.</p> <p>Mit dem Dossier scheint nicht belegt, ob bzw. in welchem Ausmaß eine moderate Reduktion des Alkoholkonsums über einen Zeitraum von drei bis sechs Monaten mit verringerter Morbidität und Mortalität assoziiert ist.</p>	
	<p><u>Zusammenfassende Bewertung</u></p> <p>Die AkdÄ teilt die Einschätzung des IQWiG, dass sich die sieben vom pU in seinem Dossier angeführten Naltrexon-Studien nicht für einen indirekten Vergleich mit Nalmefen eignen. Der Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p>Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass für die Nutzenbewertung allein die Zulassungsstudien ESENSE 1 + 2, sowie SENSE in Frage kommen.</p> <p>Die Wirksamkeit von Nalmefen auf Trinkmenge und Trinkhäufigkeit ist, im Verhältnis zu den unspezifischen Effekten bzw. den Effekten der psychosozialen Unterstützung, die in den Zulassungsstudien bereits</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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

Literaturverzeichnis

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

12. Mann K, Bladstrom A, Torup L, Gual A, van den Brink W: Extending the treatment options in alcohol dependence: a randomized controlled study of as-needed nalmefene (inclusive supplemental information). *Biol Psychiatry* 2013; 73: 706-713.
13. van den Brink W, Aubin HJ, Bladstrom A, Torup L, Gual A, Mann K: Efficacy of as-needed nalmefene in alcohol-dependent patients with at least a high drinking risk level: results from a subgroup analysis of two randomized controlled 6-month studies. *Alcohol Alcohol* 2013; 48: 570-578.
14. van den Brink W, Aubin HJ, Bladstrom A, Torup L, Gual A, Mann K: Efficacy of as-needed nalmefene in alcohol-dependent patients with at least a high drinking risk level: results from a subgroup analysis of two randomized controlled 6-month studies (inclusive Supporting information). *Alcohol Alcohol* 2013; 48: 570-578.
15. European Medicines Agency (EMA): Selincro[®] - Nalmefen: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002583/WC500140326.pdf. Procedure No. EMEA/H/C/002583/0000 , Doc.Ref.: EMA/78844/2013. London, 13. Dezember 2012.
16. Sinclair JD: Evidence about the use of naltrexone and for different ways of using it in the treatment of alcoholism. *Alcohol Alcohol* 2001; 36: 2-10.
17. Boening JA, Lesch OM, Spanagel R, Wolffgramm J, Narita M, Sinclair D et al.: Pharmacological relapse prevention in alcohol dependence: from animal models to clinical trials. *Alcohol Clin Exp Res* 2001; 25: 127S-131S.
18. European Medicines Agency (EMA): Guideline on the development of medicinal products for the treatment of alcohol dependence. EMA/CHMP/EWP/20097/2008 (previously EMEA/CHMP/EWP/20097/2008). London, 18. Februar 2010.
19. Rehm J, Roerecke M: Reduction of drinking in problem drinkers and all-cause mortality. *Alcohol Alcohol* 2013; 48: 509-513.