

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

**Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**

### **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 Risikoniveau<sup>2</sup> befindet, bei denen keine körperlichen Entzugsserscheinungen 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.

### **Ergebnisse**

#### ***Direkter Vergleich***

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

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 Brückenkomparator 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 <sup>a</sup>	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Reduktion des Alkoholkonsums bei erwachsenen Patienten mit Alkoholabhängigkeit, deren Alkoholkonsum sich auf einem hohen Risikoniveau befindet.	Naltrexon <sup>b</sup>	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.

**Schlagwörter:** Nalmefen, Alkoholismus, Nutzenbewertung

**Keywords:** Nalmefene, Alcoholism, Benefit Assessment

**Der deutsche Volltext ist erhältlich unter**

**[https://www.iqwig.de/download/A14-30\\_Nalmefen\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A14-30_Nalmefen_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf)**