

# Nutzenbewertung von Bupropion, Cytisin, Nicotin und Vareniclin zur Tabakentwöhnung bei schwerer Tabakabhängigkeit

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'ABSCHLUSSBERICHT' is centered in white text on a dark blue segment that spans across several of these segments.

**ABSCHLUSSBERICHT**

Projekt: A22-34

Version: 1.0

Stand: 07.12.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1688

DOI: 10.60584/A22-34

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Nutzenbewertung von Bupropion, Cytisin, Nicotin und Vareniclin zur Tabakentwöhnung bei schwerer Tabakabhängigkeit

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

18.03.2022

## **Interne Projektnummer**

A22-34

## **DOI-URL**

<https://dx.doi.org/10.60584/A22-34>

## **Anschrift des Herausgebers**

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nutzenbewertung von Bupropion, Cytisin, Nicotin und Vareniclin zur Tabakentwöhnung bei schwerer Tabakabhängigkeit; Abschlussbericht [online]. 2023 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A22-34>.

### **Schlagwörter**

Bupropion, Cytisin, Nicotin, Vareniclin, Rauchen, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

### **Keywords**

Bupropion, Cytisine, Nicotine, Varenicline, Smoking, Benefit Assessment, Systematic Review

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zur Offenlegung von Beziehungen sind in Kapitel A9 zusammenfassend dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

#### **Externe Sachverständige**

- Sabrina Kastaun, Universitätsklinikum Düsseldorf, Institut für Allgemeinmedizin (ifam), Centre for Health and Society (chs), Düsseldorf,

Das IQWiG dankt den externen Beteiligten für ihre Mitarbeit am Projekt.

#### **Beteiligung von Betroffenen**

Im Rahmen der Berichterstellung wurden Betroffene konsultiert.

An dem Betroffenenengespräch nahmen 2 Personen teil.

Ziel des Betroffenenengesprächs war es, Informationen zu folgenden Themenbereichen zu erhalten: Auswirkungen der Erkrankung auf Leben und Alltag und der eigene Umgang damit, Wünsche an die Behandlung einschließlich Therapieziele sowie Erfahrungen und Sorgen in Bezug auf Behandlungen.

Das IQWiG dankt den Betroffenen für ihre Beteiligung an dem persönlichen Austausch. Die Betroffenen waren nicht in die eigentliche Berichterstellung eingebunden.

### **Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Claudia Selbach
- Christian Siebel
- Ulrich Grouven
- Marco Knelangen
- Petra Kohlepp
- Philip Kranz
- Jona Lilienthal
- Sabine Ostlender
- Daniela Preukschat

## Kernaussage

### Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung von Bupropion, Cytisin, Nicotin und Vareniclin, auch in Kombination untereinander, im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung

bei Raucherinnen und Rauchern mit schwerer Tabakabhängigkeit hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

In Abhängigkeit von den zu bewertenden Interventionen und ihren Kombinationen ergeben sich auch auf Basis der jeweiligen Fachinformationen die folgenden Fragestellungen:

Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung

Fragestellung	Indikation	Intervention	Vergleichsintervention
1	Raucherinnen und Raucher $\geq 18$ Jahre <sup>a</sup> mit schwerer Tabakabhängigkeit	Bupropion	keine medikamentöse Therapie zur Tabakentwöhnung <sup>b</sup>
2	Raucherinnen und Raucher $\geq 18$ und $\leq 65$ Jahre <sup>a</sup> mit schwerer Tabakabhängigkeit	Cytisin	
3	Raucherinnen und Raucher $\geq 18$ Jahre <sup>a</sup> mit schwerer Tabakabhängigkeit	Vareniclin	
4	Raucherinnen und Raucher $\geq 12$ Jahre <sup>a</sup> mit schwerer Tabakabhängigkeit	Nicotin <sup>c</sup>	
5	Raucherinnen und Raucher <sup>d</sup> mit schwerer Tabakabhängigkeit	verschiedene Kombinationen der Wirkstoffe Bupropion, Cytisin, Vareniclin und Nicotin	
<p>a. Das Alter der jeweils zu betrachtenden Population der Raucherinnen und Raucher ergibt sich aus der Zulassung der jeweiligen Wirkstoffe.</p> <p>b. Davon ist ebenfalls die Anwendung von Placebo im Rahmen von placebokontrollierten Studien umfasst. Sofern zur Tabakentwöhnung in einer Studie unterstützende Maßnahmen bzw. nicht medikamentöse Verfahren (z. B. verhaltenstherapeutische Interventionen) eingesetzt wurden, wird vorausgesetzt, dass diese gleichermaßen sowohl bei Raucherinnen und Rauchern im Interventionsarm als auch bei denen im Vergleichsarm durchgeführt werden.</p> <p>c. Nicotin ist in verschiedenen Applikationsformen zugelassen. Nicht alle Applikationsformen von Nicotin sind für Jugendliche <math>\geq 12</math> und <math>&lt; 18</math> Jahre zugelassen. Nicotin ist der einzige zugelassene Wirkstoff, der auch bei Schwangeren angewendet werden kann.</p> <p>d. Das Einschlusskriterium für das Alter der Raucherinnen und Raucher ergibt sich aus den jeweiligen Kombinationen der Wirkstoffe unter Beachtung der jeweiligen Zulassungen.</p>			

## **Fazit**

Für Fragestellung 1 zum Vergleich von Bupropion gegenüber keiner medikamentösen Therapie wurden 51 potenziell relevante Studien identifiziert. Für Fragestellung 5 wurden 5 relevante Studien und 1 potenziell relevante Studie identifiziert, die jeweils Bupropion in Kombinationen mit Nicotin oder Vareniclin untersuchten. Die Fragestellungen 1 und 5 konnten nicht abschließend bearbeitet werden, da seitens des Herstellers die angeforderten Studienunterlagen zu Bupropion nicht geliefert wurden. Durch die Informationsbeschaffung aus anderen Quellen konnten die notwendigen Daten nicht beschafft werden. Zudem konnten aufgrund der fehlenden Datenbereitstellung durch den Hersteller keine Subgruppenanalysen hinsichtlich der Schwere der Tabakabhängigkeit durchgeführt werden, sodass eine Effektmodifikation durch die Schwere der Tabakabhängigkeit für den Wirkstoff Bupropion oder Kombinationen mit Bupropion im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie nicht hinreichend sicher ausgeschlossen werden kann. Eine Bewertung von Bupropion (Fragestellung 1 und 5) für Raucherinnen und Raucher mit schwerer Tabakabhängigkeit ist daher nicht möglich.

Für Fragestellung 2 zu Cytisin wurden 3 relevante Studien identifiziert. Da lediglich zur kleinsten der 3 Studien Subgruppenanalysen hinsichtlich der Schwere der Tabakabhängigkeit vorliegen, kann eine Effektmodifikation durch die Schwere der Tabakabhängigkeit für den Wirkstoff Cytisin nicht hinreichend sicher ausgeschlossen werden. Eine Nutzensaussage zum Vergleich von Cytisin gegenüber keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung für Raucherinnen und Raucher mit schwerer Tabakabhängigkeit ist auf Grundlage der Gesamtpopulation der Studien in der vorliegenden Datensituation nicht möglich. Um diese Bewertung zu ermöglichen, sind Subgruppenanalysen zum Merkmal Schwere der Tabakabhängigkeit für den Endpunkt Rauchfreiheit für alle 3 Studien vorzulegen.

Zur Beantwortung der Fragestellung 3 zu Vareniclin wurden nach hinreichend sicherem Ausschluss einer Effektmodifikation durch das Merkmal Schwere der Tabakabhängigkeit insgesamt 20 Studien auf Basis der Gesamtpopulation ausgewertet. Für den Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit ergibt sich auf Grundlage der vorliegenden Daten sowohl zu Monat 6 als auch zu Monat 12 ein Beleg für einen höheren Nutzen von Vareniclin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung. Für die Endpunkte neuropsychiatrische Nebenwirkungen, Fatigue und Übelkeit zeigen sich Hinweise auf einen höheren Schaden von Vareniclin gegenüber keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung. Für die Endpunkte Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse, Mundtrockenheit und Kopfschmerzen zeigt sich zudem jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Vareniclin. Bei allen weiteren Endpunkten zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen oder es liegen keine (geeigneten) Daten vor. Es ist anzumerken, dass die Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen sowie Mortalität aufgrund fehlender Subgruppenanalysen nach Fagerström-

Test für Zigarettenabhängigkeit (FTZA)-Trennwerten mit Unsicherheit behaftet sind, wodurch unklar bleibt, ob für die Raucherinnen und Raucher mit schwerer Tabakabhängigkeit potenziell andere bzw. weitere Vor- oder Nachteile vorliegen. Es ist zudem anzumerken, dass insbesondere in die Auswertung der neuropsychiatrischen Nebenwirkungen (z. B. Schlafstörungen, abnorme Träume, Reizbarkeit) potenziell auch Entzugserscheinungen eingehen. Zudem wurden unerwünschte Ereignisse in den Studien nur bis kurz nach Behandlungsende erfasst. Insgesamt stellen die Nachteile bei einzelnen Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen sowie die beschriebenen Unsicherheiten den auf deutlichen Vorteilen im maßgeblichen Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit beruhenden Nutzen von Vareniclin für Raucherinnen und Raucher mit schwerer Tabakabhängigkeit nicht infrage. In der Gesamtabwägung ergibt sich ein Beleg für einen höheren Nutzen von Vareniclin gegenüber keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung.

Zur Beantwortung der Fragestellung 4 zu Nicotin wurden insgesamt 43 Studien ausgewertet. Aus Studien, die schwangere Raucherinnen oder jugendliche Raucherinnen und Raucher eingeschlossen haben, liegen keine Daten zum Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit in einer für die Nutzenbewertung geeigneten Operationalisierung vor. Diese Studien wurden daher in den Auswertungen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet. Es ist jedoch unter Berücksichtigung hochwertiger systematischer Übersichten zu diesen Patientenpopulationen davon auszugehen, dass die Ergebnisse der hier vorliegenden Nutzenbewertung auch auf diese Subpopulationen übertragbar sind. Die Nutzensaussage bezieht sich daher auf die gesamte von der Zulassung umfasste Population. Eine Effektmodifikation durch das Merkmal Schwere der Tabakabhängigkeit kann für Nicotin mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden. Auf Basis der vorliegenden Daten ergibt sich für den Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6 ein Beleg für einen höheren Nutzen von Nicotin sowie für die dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12 ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Nicotin gegenüber keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6 als maßgeblich angesehen. Dagegen zeigen sich für die Endpunkte Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse, Kopfschmerzen, Übelkeit sowie Reizungen im Mund- und Rachenraum Hinweise auf einen höheren Schaden von Nicotin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie. Zudem zeigt sich beim Endpunkt Juckreiz ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nicotin. Bei allen weiteren Endpunkten zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen oder es liegen keine (geeigneten) Daten vor. Es ist anzumerken, dass die Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen sowie Mortalität aufgrund fehlender Subgruppenanalysen nach FTZA-Trennwerten mit Unsicherheit behaftet sind, wodurch unklar bleibt, ob für die Raucherinnen und Raucher mit schwerer Tabakabhängigkeit potenziell andere bzw. weitere Vor- oder Nachteile vorliegen. Der Vorteil von Nicotin, der sich für den maßgeblichen Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zeigt, wird durch die Nachteile im Endpunkt Abbruch wegen



unerwünschter Ereignisse sowie der Nachteile bei einzelnen spezifischen unerwünschten Ereignissen nicht infrage gestellt. Diese Einschätzung bleibt trotz der höheren Unsicherheit hinsichtlich der Ergebnisse zu den Endpunkten, zu denen keine Subgruppenanalysen nach FTZA-Trennwerten vorliegen, insbesondere aufgrund des deutlichen Vorteils im maßgeblichen Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit bestehen. In der Gesamtabwägung ergibt sich ein Beleg für einen höheren Nutzen von Nicotin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung.

Tabelle 6 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Nutzenbewertung von Bupropion, Cytisin, Nicotin und Vareniclin zur Tabakentwöhnung bei schwerer Tabakabhängigkeit dar.

Tabelle 2: Fazit der Nutzenbewertung

Fragestellung	Indikation	Intervention	Vergleichs-intervention	Fazit
1	Raucherinnen und Raucher $\geq 18$ Jahre <sup>a</sup> mit schwerer Tabakabhängigkeit	Bupropion	keine medikamentöse Therapie zur Tabakentwöhnung <sup>b</sup>	keine Aussage möglich
2	Raucherinnen und Raucher $\geq 18$ und $\leq 65$ Jahre <sup>a</sup> mit schwerer Tabakabhängigkeit	Cytisin		keine Aussage möglich
3	Raucherinnen und Raucher $\geq 18$ Jahre <sup>a</sup> mit schwerer Tabakabhängigkeit	Vareniclin		Beleg für einen höheren Nutzen von Vareniclin gegenüber der Vergleichsintervention
4	Raucherinnen und Raucher $\geq 12$ Jahre <sup>a</sup> mit schwerer Tabakabhängigkeit	Nicotin <sup>c</sup>		Beleg für einen höheren Nutzen von Nicotin gegenüber der Vergleichsintervention
5	Raucherinnen und Raucher <sup>d</sup> mit schwerer Tabakabhängigkeit	verschiedene Kombinationen der Wirkstoffe Bupropion, Cytisin, Vareniclin und Nicotin		keine Aussage möglich

- a. Das Alter der jeweils zu betrachtenden Population der Raucherinnen und Raucher ergibt sich aus der Zulassung der jeweiligen Wirkstoffe.
- b. Davon ist ebenfalls die Anwendung von Placebo im Rahmen von placebokontrollierten Studien umfasst. Sofern zur Tabakentwöhnung in einer Studie unterstützende Maßnahmen bzw. nicht medikamentöse Verfahren (z. B. verhaltenstherapeutische Interventionen) eingesetzt wurden, wird vorausgesetzt, dass diese gleichermaßen sowohl bei Raucherinnen und Rauchern im Interventionsarm als auch bei denen im Vergleichsarm durchgeführt werden.
- c. Nicotin ist in verschiedenen Applikationsformen zugelassen. Nicht alle Applikationsformen von Nicotin sind für Jugendliche  $\geq 12$  und  $< 18$  Jahre zugelassen. Nicotin ist der einzige zugelassene Wirkstoff, der auch bei Schwangeren angewendet werden kann.
- d. Das Einschlusskriterium für das Alter der Raucherinnen und Raucher ergibt sich aus den jeweiligen Kombinationen der Wirkstoffe unter Beachtung der jeweiligen Zulassungen.

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Kernaussage</b> .....	<b>v</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>xiv</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>xvii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>xix</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Fragestellung</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Methoden</b> .....	<b>5</b>
<b>4 Ergebnisse</b> .....	<b>8</b>
<b>4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung</b> .....	<b>8</b>
<b>4.2 Bupropion und Kombinationen im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung (Fragestellungen 1 und 5)</b> .....	<b>11</b>
<b>4.3 Cytisin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung (Fragestellung 2)</b> .....	<b>11</b>
<b>4.4 Vareniclin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung (Fragestellung 3)</b> .....	<b>12</b>
4.4.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien .....	12
4.4.2 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte .....	14
4.4.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse .....	19
4.4.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten .....	20
4.4.4.1 Ergebnisse zur Gesamtmortalität .....	21
4.4.4.2 Ergebnisse zur dauerhaften Rauchfreiheit zu Monat 6 und zu Monat 12 .	22
4.4.4.3 Ergebnisse zu SUEs.....	22
4.4.4.4 Ergebnisse zu Abbruch wegen UEs .....	22
4.4.4.5 Ergebnisse zu neuropsychiatrischen Nebenwirkungen .....	23
4.4.4.6 Ergebnisse zu spezifischen UEs .....	23
4.4.5 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse – Vareniclin .....	25
<b>4.5 Nicotin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung (Fragestellung 4)</b> .....	<b>27</b>
4.5.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien .....	27
4.5.2 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte .....	30
4.5.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse .....	38
4.5.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten .....	39

4.5.4.1	Ergebnisse zur Gesamtmortalität .....	41
4.5.4.2	Ergebnisse zur dauerhaften Rauchfreiheit zu Monat 6 und zu Monat 12 .	41
4.5.4.3	Ergebnisse zu SUEs.....	42
4.5.4.4	Ergebnisse zu Abbruch wegen UEs .....	42
4.5.4.5	Ergebnisse zu kardiovaskulären Nebenwirkungen .....	42
4.5.4.6	Ergebnisse zu spezifischen UEs .....	43
4.5.5	Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse .....	44
<b>5</b>	<b>Fazit.....</b>	<b>47</b>
	<b>Details des Berichts.....</b>	<b>50</b>
<b>A1</b>	<b>Projektverlauf .....</b>	<b>50</b>
<b>A1.1</b>	<b>Zeitlicher Verlauf des Projekts.....</b>	<b>50</b>
<b>A1.2</b>	<b>Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf .....</b>	<b>51</b>
<b>A2</b>	<b>Methodik gemäß Berichtsplan 1.0 .....</b>	<b>53</b>
<b>A2.1</b>	<b>Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung .....</b>	<b>53</b>
A2.1.1	Population.....	53
A2.1.2	Prüf- und Vergleichsintervention .....	54
A2.1.3	Patientenrelevante Endpunkte .....	54
A2.1.4	Studientypen .....	55
A2.1.5	Studiendauer .....	55
A2.1.6	Publikationssprache.....	55
A2.1.7	Studiengröße .....	55
A2.1.8	Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss .....	56
A2.1.9	Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf .....	57
A2.1.10	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	57
<b>A2.2</b>	<b>Informationsbeschaffung .....</b>	<b>57</b>
A2.2.1	Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten .....	57
A2.2.2	Umfassende Informationsbeschaffung von Studien .....	58
A2.2.3	Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene .....	59
A2.2.4	Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung .....	60
<b>A2.3</b>	<b>Informationsbewertung und -synthese.....</b>	<b>60</b>
A2.3.1	Darstellung der Einzelstudien.....	60
A2.3.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse .....	61
A2.3.3	Metaanalysen .....	61
A2.3.4	Sensitivitätsanalysen .....	63

A2.3.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	63
A2.3.6	Aussagen zur Beleglage .....	63
<b>A3</b>	<b>Details der Ergebnisse .....</b>	<b>65</b>
<b>A3.1</b>	<b>Informationsbeschaffung .....</b>	<b>65</b>
A3.1.1	Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten .....	65
A3.1.2	Umfassende Informationsbeschaffung .....	65
A3.1.2.1	Primäre Informationsquellen.....	65
A3.1.2.1.1	Bibliografische Datenbanken .....	65
A3.1.2.1.2	Studienregister .....	66
A3.1.2.1.3	Herstellieranfragen .....	69
A3.1.2.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	74
A3.1.2.2.1	G-BA-Website und IQWiG-Website.....	74
A3.1.2.2.2	Anwendung weiterer Suchtechniken .....	74
A3.1.2.2.3	Anhörung.....	74
A3.1.2.2.4	Autorenanfragen .....	75
A3.1.3	Resultierender Studienpool.....	75
A3.1.4	Studien ohne berichtete Ergebnisse .....	80
<b>A3.2</b>	<b>Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien .....</b>	<b>80</b>
A3.2.1	Cytisin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung (Fragestellung 2).....	80
A3.2.1.1	Studiendesign und Studienpopulationen – Cytisin.....	80
A3.2.2	Vareniclin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung (Fragestellung 3).....	85
A3.2.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen – Vareniclin .....	85
A3.2.3	Nicotin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung (Fragestellung 4).....	114
A3.2.3.1	Studiendesign und Studienpopulationen – Nicotin.....	114
<b>A3.3</b>	<b>Patientenrelevante Endpunkte.....</b>	<b>162</b>
A3.3.1	Cytisin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung (Fragestellung 2, ergänzende Darstellung) .....	162
A3.3.1.1	Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte.....	162
A3.3.1.2	Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial .....	164
A3.3.1.3	Gesamtmortalität.....	165
A3.3.1.4	Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6 .....	166
A3.3.1.5	7-Tage-Punktprävalenz zu Monat 6.....	166
A3.3.1.6	7-Tage-Punktprävalenz zu Monat 12 .....	167

A3.3.1.7	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse .....	168
A3.3.1.8	Abbruch wegen UEs .....	169
A3.3.1.9	Neuropsychiatrische Nebenwirkungen .....	170
A3.3.1.10	Mundtrockenheit .....	170
A3.3.1.11	Kopfschmerzen .....	171
A3.3.1.12	Übelkeit .....	172
A3.3.2	Vareniclin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung (Fragestellung 3).....	172
A3.3.2.1	Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial .....	172
A3.3.2.2	Gesamtmortalität.....	175
A3.3.2.3	Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6 .....	178
A3.3.2.4	Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12 .....	181
A3.3.2.5	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse .....	183
A3.3.2.6	Abbruch wegen UEs .....	186
A3.3.2.7	Neuropsychiatrische Nebenwirkungen .....	189
A3.3.2.8	Mundtrockenheit .....	191
A3.3.2.9	Fatigue.....	193
A3.3.2.10	Kopfschmerzen .....	195
A3.3.2.11	Übelkeit .....	197
A3.3.2.12	Juckreiz.....	199
A3.3.2.13	Hautausschlag .....	201
A3.3.3	Nicotin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung (Fragestellung 4).....	202
A3.3.3.1	Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial .....	202
A3.3.3.2	Gesamtmortalität.....	207
A3.3.3.3	Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6 .....	211
A3.3.3.4	Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12 .....	216
A3.3.3.5	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse .....	221
A3.3.3.6	Abbruch wegen UEs .....	226
A3.3.3.7	Kardiovaskuläre Nebenwirkungen.....	231
A3.3.3.8	Mundtrockenheit .....	234
A3.3.3.9	Fatigue.....	238
A3.3.3.10	Kopfschmerzen .....	242
A3.3.3.11	Übelkeit .....	246
A3.3.3.12	Juckreiz.....	250

A3.3.3.13	Hautausschlag .....	254
A3.3.3.14	Reizungen im Mund- und Rachenraum .....	258
A3.3.4	Sensitivitätsanalysen .....	262
A3.3.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	263
A3.3.5.1	Subgruppenanalysen nach Schwere der Tabakabhängigkeit für Vareniclin .....	263
A3.3.5.2	Subgruppenanalysen nach Schwere der Tabakabhängigkeit für Nicotin .....	276
<b>A4</b>	<b>Kommentare .....</b>	<b>297</b>
<b>A4.1</b>	<b>Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten .....</b>	<b>297</b>
A4.1.1	Vareniclin .....	297
A4.1.2	Nicotin .....	298
<b>A4.2</b>	<b>Kritische Reflexion des Vorgehens .....</b>	<b>300</b>
A4.2.1	Beobachtungsdauer für den Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit .....	300
A4.2.2	Definition der schweren Tabakabhängigkeit .....	300
A4.2.3	Betrachtung der Gesamtpopulation der Studien für die vorliegenden Fragestellungen zu Nicotin und Vareniclin .....	301
<b>A4.3</b>	<b>Würdigung der Anhörung .....</b>	<b>301</b>
A4.3.1	Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan .....	301
A4.3.2	Würdigung der Anhörung zum Vorbericht .....	315
<b>A5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>326</b>
<b>A6</b>	<b>Studienlisten .....</b>	<b>358</b>
<b>A6.1</b>	<b>Liste der identifizierten systematischen Übersichten .....</b>	<b>358</b>
<b>A6.2</b>	<b>Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche .....</b>	<b>359</b>
<b>A7</b>	<b>Fragestellungen 1 und 5: potenziell relevante Studien .....</b>	<b>380</b>
<b>A8</b>	<b>Suchstrategien .....</b>	<b>382</b>
<b>A8.1</b>	<b>Bibliografische Datenbanken .....</b>	<b>382</b>
<b>A8.2</b>	<b>Studienregister .....</b>	<b>386</b>
<b>A8.3</b>	<b>Weitere Informationsquellen und Suchtechniken .....</b>	<b>388</b>
<b>A9</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen .....</b>	<b>389</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung.....	v
Tabelle 2: Fazit der Nutzenbewertung.....	viii
Tabelle 3: Fragestellungen der Nutzenbewertung.....	4
Tabelle 4: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte – Vareniclin .....	15
Tabelle 5: Landkarte der Beleglage für Vareniclin vs. keine medikamentöse Therapie in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.....	26
Tabelle 6: Matrix der relevanten Endpunkte – Nicotin.....	31
Tabelle 7: Landkarte der Beleglage für Nicotin vs. keine medikamentöse Therapie in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.....	45
Tabelle 8: Fazit der Nutzenbewertung.....	49
Tabelle 9: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	56
Tabelle 10: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit .....	64
Tabelle 11: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente .....	67
Tabelle 12: Durch Hersteller übermittelte relevante Studien bzw. Dokumente.....	70
Tabelle 13: Übersicht über Herstelleranfragen.....	72
Tabelle 14: Durch Anwendung weiterer Suchtechniken identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente.....	74
Tabelle 15: Übersicht über Autorenanfragen .....	75
Tabelle 16: Studienpool der Nutzenbewertung.....	76
Tabelle 17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Cytisin vs. Placebo.....	81
Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulationen (Cytisin) – Alter, Geschlecht und Abstammung.....	82
Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulationen (Cytisin) – Rauchverhalten sowie Studien- / Therapieabbruch.....	83
Tabelle 20: Angaben zu Vorerkrankungen (Cytisin).....	84
Tabelle 21: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Herstellerstudien) – RCT, direkter Vergleich: Vareniclin vs. Placebo .....	85
Tabelle 22: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Investigator-initiierte Studien) – RCT, direkter Vergleich: Vareniclin vs. Placebo.....	89
Tabelle 23: Charakterisierung der Studienpopulationen (Vareniclin, Herstellerstudien) – Alter, Geschlecht und Abstammung.....	91
Tabelle 24: Charakterisierung der Studienpopulationen (Vareniclin, Herstellerstudien) – Rauchverhalten sowie Studien- / Therapieabbruch.....	93

Tabelle 25: Angaben zu Vorerkrankungen (Vareniclin, Herstellerstudien) .....	96
Tabelle 26: Charakterisierung der Studienpopulationen (Vareniclin, Investigator-initiierte Studien) – Alter, Geschlecht und Abstammung .....	108
Tabelle 27: Charakterisierung der Studienpopulationen (Vareniclin, Investigator-initiierte Studien) – Rauchverhalten sowie Studien- / Therapieabbruch .....	109
Tabelle 28: Angaben zu Vorerkrankungen (Vareniclin, Investigator-initiierte Studien).....	111
Tabelle 29: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Herstellerstudien) – RCT, direkter Vergleich: Nicotin vs. Placebo.....	114
Tabelle 30: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Investigator-initiierte Studien) – RCT, direkter Vergleich: Nicotin vs. Placebo .....	122
Tabelle 31: Charakterisierung der Studienpopulationen (Nicotin, Herstellerstudien) – Alter, Geschlecht und Abstammung.....	129
Tabelle 32: Charakterisierung der Studienpopulationen (Nicotin, Herstellerstudien) – Rauchverhalten sowie Studien- / Therapieabbruch.....	133
Tabelle 33: Angaben zu Vorerkrankungen (Nicotin, Herstellerstudien).....	137
Tabelle 34: Charakterisierung der Studienpopulationen (Nicotin, Investigator-initiierte Studien) – Alter, Geschlecht und Abstammung .....	148
Tabelle 35: Charakterisierung der Studienpopulationen (Nicotin, Investigator-initiierte Studien) – Rauchverhalten sowie Studien- / Therapieabbruch .....	152
Tabelle 36: Angaben zu Vorerkrankungen (Nicotin, Investigator-initiierte Studien) .....	157
Tabelle 37: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte – Cytisin.....	162
Tabelle 38: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – Cytisin .....	164
Tabelle 39: Ergebnisse (Cytisin) – Gesamtmortalität.....	165
Tabelle 40: Ergebnisse (Cytisin) – dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6.....	166
Tabelle 41: Ergebnisse (Cytisin) – 7-Tage-Punktprävalenz zu Monat 6 .....	166
Tabelle 42: Ergebnisse (Cytisin) – 7-Tage-Punktprävalenz zu Monat 12 .....	167
Tabelle 43: Ergebnisse (Cytisin) – SUEs.....	168
Tabelle 44: Ergebnisse (Cytisin) – Abbruch wegen UEs .....	169
Tabelle 45: Ergebnisse (Cytisin) – neuropsychiatrische Nebenwirkungen .....	170
Tabelle 46: Ergebnisse (Cytisin) – Mundtrockenheit .....	170
Tabelle 47: Ergebnisse (Cytisin) – Kopfschmerzen.....	171
Tabelle 48: Ergebnisse (Cytisin) – Übelkeit .....	172
Tabelle 49: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – Vareniclin .....	173
Tabelle 50: Ergebnisse (Vareniclin) – Gesamtmortalität .....	175
Tabelle 51: Ergebnisse (Vareniclin) – dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6 .....	178
Tabelle 52: Ergebnisse (Vareniclin) – dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12 .....	181



Tabelle 53: Ergebnisse (Vareniclin) – SUEs .....	183
Tabelle 54: Ergebnisse (Vareniclin) – Abbruch wegen UEs.....	186
Tabelle 55: Ergebnisse (Vareniclin) – neuropsychiatrische Nebenwirkungen.....	189
Tabelle 56: Ergebnisse (Vareniclin) – Mundtrockenheit.....	191
Tabelle 57: Ergebnisse (Vareniclin) – Fatigue .....	193
Tabelle 58: Ergebnisse (Vareniclin) – Kopfschmerzen .....	195
Tabelle 59: Ergebnisse (Vareniclin) – Übelkeit.....	197
Tabelle 60: Ergebnisse (Vareniclin) – Juckreiz.....	199
Tabelle 61: Ergebnisse (Vareniclin) – Hautausschlag.....	201
Tabelle 62: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – Nicotin.....	203
Tabelle 63: Ergebnisse (Nicotin) – Gesamtmortalität .....	207
Tabelle 64: Ergebnisse (Nicotin) – dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6.....	211
Tabelle 65: Ergebnisse (Nicotin) – dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12.....	216
Tabelle 66: Ergebnisse (Nicotin) – SUEs .....	221
Tabelle 67: Ergebnisse (Nicotin) – Abbruch wegen UEs .....	226
Tabelle 68: Ergebnisse (Nicotin) – kardiovaskuläre Nebenwirkungen .....	231
Tabelle 69: Ergebnisse (Nicotin) – Mundtrockenheit .....	234
Tabelle 70: Ergebnisse (Nicotin) – Fatigue .....	238
Tabelle 71: Ergebnisse (Nicotin) – Kopfschmerzen.....	242
Tabelle 72: Ergebnisse (Nicotin) – Übelkeit .....	246
Tabelle 73: Ergebnisse (Nicotin) – Juckreiz .....	250
Tabelle 74: Ergebnisse (Nicotin) – Hautausschlag .....	254
Tabelle 75: Ergebnisse (Nicotin) – Reizungen im Mund und Rachenraum.....	258
Tabelle 76: Subgruppen (Vareniclin, FTZA $\geq$ 6 vs. FTZA $<$ 6) – dauerhafte Rauchfreiheit.....	264
Tabelle 77: Subgruppen (Vareniclin, FTZA $\geq$ 5 vs. FTZA $<$ 5) – dauerhafte Rauchfreiheit.....	268
Tabelle 78: Subgruppen (Vareniclin, FTZA $\geq$ 4 vs. FTZA $<$ 4) – dauerhafte Rauchfreiheit.....	272
Tabelle 79: Subgruppen (Nicotin, FTZA / FTQ $\geq$ 6 vs. FTZA / FTQ $<$ 6) – dauerhafte Rauchfreiheit .....	276
Tabelle 80: Subgruppen (Nicotin, FTZA / FTQ $\geq$ 5 vs. FTZA / FTQ $<$ 5) – dauerhafte Rauchfreiheit .....	283
Tabelle 81: Subgruppen (Nicotin, FTZA / FTQ $\geq$ 4 vs. FTZA / FTQ $<$ 4) – dauerhafte Rauchfreiheit .....	290
Tabelle 82: Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan .....	302
Tabelle 83: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht .....	316
Tabelle 84: Potenziell relevante Studien zu Bupropion und Kombinationen .....	380

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion .....	66
Abbildung 2: Forest Plot zum Endpunkt Gesamtmortalität – Cytisin .....	165
Abbildung 3: Forest Plot zum Endpunkt 7-Tage-Punktprävalenz zu Monat 12 – Cytisin .....	167
Abbildung 4: Forest Plot zum Endpunkt SUEs – Cytisin .....	168
Abbildung 5: Forest Plot zum Endpunkt Abbruch wegen UEs – Cytisin.....	169
Abbildung 6: Forest Plot zum Endpunkt Kopfschmerzen – Cytisin .....	171
Abbildung 7: Forest Plot zum Endpunkt Übelkeit – Cytisin .....	172
Abbildung 8: Forest Plot zum Endpunkt Gesamtmortalität – Vareniclin.....	177
Abbildung 9: Forest Plot zum Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6 – Vareniclin	180
Abbildung 10: Forest Plot zum Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12 – Vareniclin .....	182
Abbildung 11: Forest Plot zum Endpunkt SUEs – Vareniclin.....	185
Abbildung 12: Forest Plot zum Endpunkt Abbruch wegen UEs – Vareniclin .....	188
Abbildung 13: Forest Plot zum Endpunkt neuropsychiatrische Nebenwirkungen – Vareniclin .....	190
Abbildung 14: Forest Plot zum Endpunkt Mundtrockenheit – Vareniclin .....	192
Abbildung 15: Forest Plot zum Endpunkt Fatigue – Vareniclin.....	194
Abbildung 16: Forest Plot zum Endpunkt Kopfschmerzen – Vareniclin .....	196
Abbildung 17: Forest Plot zum Endpunkt Übelkeit – Vareniclin .....	198
Abbildung 18: Forest Plot zum Endpunkt Juckreiz – Vareniclin.....	200
Abbildung 19: Forest Plot zum Endpunkt Hautausschlag – Vareniclin .....	202
Abbildung 20: Forest Plot zum Endpunkt Gesamtmortalität – Nicotin .....	210
Abbildung 21: Forest Plot zum Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6 – Nicotin ..	215
Abbildung 22: Forest Plot zum Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12 – Nicotin	220
Abbildung 23: Forest Plot zum Endpunkt SUEs – Nicotin .....	225
Abbildung 24: Forest Plot zum Endpunkt Abbruch wegen UEs – Nicotin.....	230
Abbildung 25: Forest Plot zum Endpunkt kardiovaskuläre Nebenwirkungen – Nicotin.....	233
Abbildung 26: Forest Plot zum Endpunkt Mundtrockenheit – Nicotin.....	237
Abbildung 27: Forest Plot zum Endpunkt Fatigue – Nicotin .....	241
Abbildung 28: Forest Plot zum Endpunkt Kopfschmerzen – Nicotin .....	245
Abbildung 29: Forest Plot zum Endpunkt Übelkeit – Nicotin .....	249
Abbildung 30: Forest Plot zum Endpunkt Juckreiz – Nicotin .....	253
Abbildung 31: Forest Plot zum Endpunkt Hautausschlag – Nicotin.....	257

Abbildung 32: Forest Plot zum Endpunkt Reizungen im Mund- und Rachenraum – Nicotin	261
Abbildung 33: Forest Plot zu Sensitivitätsanalysen nach Studienabbruchraten (Nicotin) – Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6.....	262
Abbildung 34: Forest Plot zu Sensitivitätsanalysen nach Studienabbruchraten (Nicotin) – Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12.....	263
Abbildung 35: Forest Plot zu Subgruppenanalysen (Vareniclin, FTZA $\geq 6$ vs. FTZA $< 6$ ) – Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6.....	267
Abbildung 36: Forest Plot zu Subgruppenanalysen (Vareniclin, FTZA $\geq 6$ vs. FTZA $< 6$ ) – Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12.....	267
Abbildung 37: Forest Plot zu Subgruppenanalysen (Vareniclin, FTZA $\geq 5$ vs. FTZA $< 5$ ) – Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6.....	271
Abbildung 38: Forest Plot zu Subgruppenanalysen (Vareniclin, FTZA $\geq 5$ vs. FTZA $< 5$ ) – Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12.....	271
Abbildung 39: Forest Plot zu Subgruppenanalysen (Vareniclin, FTZA $\geq 4$ vs. FTZA $< 4$ ) – Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6.....	275
Abbildung 40: Forest Plot zu Subgruppenanalysen (Vareniclin, FTZA $\geq 4$ vs. FTZA $< 4$ ) – Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12.....	275
Abbildung 41: Forest Plot zu Subgruppenanalysen (Nicotin, FTZA $\geq 6$ vs. FTZA $< 6$ ) – Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6.....	281
Abbildung 42: Forest Plot zu Subgruppenanalysen (Nicotin, FTZA $\geq 6$ vs. FTZA $< 6$ ) – Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12.....	282
Abbildung 43: Forest Plot zu Subgruppenanalysen (Nicotin, FTZA $\geq 5$ vs. FTZA $< 5$ ) – Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6.....	288
Abbildung 44: Forest Plot zu Subgruppenanalysen (Nicotin, FTZA $\geq 5$ vs. FTZA $< 5$ ) – Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12.....	289
Abbildung 45: Forest Plot zu Subgruppenanalysen (Nicotin, FTZA $\geq 4$ vs. FTZA $< 4$ ) – Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6.....	295
Abbildung 46: Forest Plot zu Subgruppenanalysen (Nicotin, FTZA $\geq 4$ vs. FTZA $< 4$ ) – Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12.....	296

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
CCQ	Clinical COPD Questionnaire
COPD	Chronic obstructive pulmonary Disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale
FTQ	Fagerström Tolerance Questionnaire
FTZA	Fagerström-Test für Zigarettenabhängigkeit
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HIV	humanes Immundefizienzvirus
HSI	Heaviness of Smoking Index
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IIT	Investigator initiated Trial (Investigator-initiierte Studie)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
MACE	Major adverse cardiovascular Events
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
nAChR	nicotinerger Acetylcholin-Rezeptor
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PANAS	Positive and Negative Affect Schedule
POMS	Profile of Mood States
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QoL	Quality of Life
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SCQoL	Smoking Cessation Quality of Life
SF-12	Short Form-12 Health Survey
SF-36	Short Form-36 Health Survey
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SÜ	systematische Übersicht
UE	unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization

## 1 Hintergrund

### **Rauchen und Tabakabhängigkeit – Epidemiologie und Folgen**

Tabakrauchen gilt als das verbreitetste vermeidbare Gesundheitsrisiko in Deutschland. Zwar ist der Anteil der Raucherinnen und Raucher seit den 1980er-Jahren leicht rückläufig [1], dennoch rauchte in Deutschland gemäß Angaben des Mikrozensus aus dem Jahr 2017 noch ein Anteil von 22,4 % der Gesamtbevölkerung über dem 15. Lebensjahr. Der Raucheranteil betrug bei Frauen 19 % und bei Männern 26 % [2,3]. In der Deutschen Befragung zum Rauchverhalten (DEBRA Studie) wurde im März 2023 eine deutlich höhere Prävalenz von 32,4 % unter Personen ab 14 Jahren erfasst [4]. Häufig wird das Rauchen im Jugendalter oder als junger Erwachsener begonnen: Das durchschnittliche Alter der Personen bei Rauchbeginn betrug je nach Geschlecht und jetzigem Alter der Befragten gemäß Mikrozensus 15 bis 20 Jahre [2]. Der Begriff der Tabakabhängigkeit wird sowohl in der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10), als auch in der Literatur im Zusammenhang mit der Beschreibung des abhängigen Rauchens verwendet.

Rauchen kann weitreichende gesundheitliche Folgen haben. Zum einen kann Tabakrauch, der mehr als 90 gesichert oder mutmaßlich mutagene oder karzinogene Substanzen enthält [5], nahezu alle Organe des Körpers schädigen. So sind ca. 80 % aller Lungenkrebsfälle auf das Rauchen zurückzuführen. Auch für die Entstehung einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung ist das Rauchen die bedeutendste Ursache. Zudem weisen Rauchende ein mehr als doppelt so hohes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie ein doppelt so hohes Risiko für Schlaganfälle im Vergleich zu Nichtrauchenden auf [6]. Insgesamt verstarben beispielsweise im Jahr 2018 ungefähr 127 000 Menschen in Deutschland an den gesundheitlichen Folgen des Rauchens [6].

Zum anderen ist im Tabakrauch die primär psychotrope Wirksubstanz Nicotin enthalten. Nicotin ist die entscheidende Substanz für die Entstehung und Aufrechterhaltung einer Tabakabhängigkeit. Durch die Bindung von Nicotin an nicotinerge Acetylcholin-Rezeptoren (nAChR) vor allem im Gehirn werden Botenstoffe wie Dopamin ausgeschüttet, die ein Wohlfühlgefühl auslösen. Durch einen wiederholten Konsum von Nicotin werden im Gehirn vermehrt nAChR gebildet. Wenn nicht ausreichend Nicotin vorliegt, um an die vorhandenen nAChR zu binden, entstehen durch eine reduzierte Ausschüttung von Botenstoffen wie Dopamin starke Entzugssymptome, die wiederum einen Konsumzwang nach sich ziehen können [6].

Neben den Risiken von Folgeerkrankungen und der Entstehung einer Tabakabhängigkeit bei der rauchenden Person führen die durch das Rauchen verursachten Krankheitsfälle zudem zu jährlichen Kosten von ca. 30 Milliarden € für das deutsche Gesundheitssystem. Zudem entstehen weitere indirekte gesellschaftliche Kosten (z. B. durch Produktivitätsausfälle bzw. Ressourcenverluste) von ca. 67 Milliarden € jährlich [6,7].

## **Tabakabhängigkeit und Schweregradeinteilung**

Der Konsum von Tabak bezeichnet ein selbstschädigendes Verhalten und stellt als solches zunächst noch keine Erkrankung dar [3]. Ein wiederholter Konsum kann jedoch zu der Erkrankung „Tabakabhängigkeit“ führen. Bei der Tabakabhängigkeit handelt es sich um eine körperliche und psychische Abhängigkeit. Bei Letzterer findet, über Botenstoffe vermittelt, dabei im Gehirn das Erlernen des Rauchverhaltens statt. Im Zuge eines Konditionierungsprozesses wird das Verhalten des Rauchen anhaltend mit bestimmten Situationen und Empfindungen in Zusammenhang gebracht [6]. In der Literatur werden die Begriffe der Nicotinabhängigkeit, Tabakabhängigkeit oder Zigarettenabhängigkeit verwendet [8]. Die Einengung auf den Begriff der Nicotinabhängigkeit gibt jedoch die Besonderheiten des abhängigen Rauchens nicht ausreichend wieder: Nicotin hat als Einzelsubstanz ohne die weiteren Begleitstoffe im Tabakrauch sowie in anderer pharmakokinetischer Aufbereitung als in der Zigarette eine geringere Verstärkerwirkung sowie ein geringeres Abhängigkeitspotenzial als beim Tabakrauchen. Die primär die Abhängigkeit verursachende Substanz ist somit zwar das Nicotin, aber die Tabakabhängigkeit bezieht sich auf das Rauchen, in Form von Tabak z. B. einer Zigarette [3]. Eine Tabakabhängigkeit wird in Deutschland mittels des Diagnosecodes F17.2 gemäß ICD-10 codiert. Dieser Code umfasst psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak, die in ein Abhängigkeitssyndrom geführt haben. Ein Abhängigkeitssyndrom bei psychischen und Verhaltensstörungen, darunter auch bei einer Tabakabhängigkeit, wird dann diagnostiziert, wenn aus den folgenden 6 Kriterien mindestens 3 Kriterien innerhalb eines 1-Jahres-Zeitraums immer wieder oder während eines 1-Monats-Zeitraums kontinuierlich erfüllt sind [3,9]:

- Es liegt ein starker Wunsch vor, die Substanz einzunehmen.
- Es bestehen Schwierigkeiten, den Konsum zu kontrollieren.
- Trotz schädlicher Folgen kommt es zu einem anhaltenden Substanzgebrauch.
- Dem Substanzgebrauch wird Vorrang vor anderen Aktivitäten und Verpflichtungen gegeben.
- Es entwickelt sich eine Toleranzerhöhung.
- Es entsteht ein körperliches Entzugssyndrom.

Um die Schwere der Abhängigkeit festzustellen, steht insbesondere der Fagerström-Test für Zigarettenabhängigkeit (FTZA, alternative Bezeichnung Fagerström-Test for Nicotine Dependence [FTND]; Revision des ursprünglichen Fagerström Tolerance Questionnaire [FTQ] [10]) zur Verfügung, der auch in der aktuellen S3-Leitlinie „Rauchen und Tabakabhängigkeit: Screening, Diagnostik und Behandlung“ für diesen Zweck empfohlen wird [3]. Laut dem in der S3-Leitlinie vorgeschlagenen Muster-Anamnesebogen liegt eine starke Abhängigkeit bei einem Wert von 8 oder mehr Punkten im Fagerström-Test vor, wobei der Wertebereich 6 bis 7 Punkte als „mittlere bis starke Abhängigkeit“ bezeichnet wird. In internationalen

Publikationen wird für die Definition einer starken Tabakabhängigkeit häufig ein Grenzwert von 6 oder mehr Punkten verwendet [11-14]. Für die Abgrenzung einer schweren Tabakabhängigkeit bei jugendlichen Raucherinnen und Rauchern existieren keine validierten Instrumente.

### **Behandlungsmöglichkeiten der Tabakabhängigkeit**

Das primäre Ziel der Behandlung einer Tabakabhängigkeit ist das Erreichen einer vollständigen bzw. dauerhaften Rauchfreiheit [3,5,15]. Wenn rauchende Personen nicht allein aufgrund ihres Willens das Rauchen dauerhaft beenden können, was etwa 3 % bis 5 % der Raucherinnen und Rauchern gelingt [16], stehen zur Erreichung einer dauerhaften Rauchfreiheit verschiedene Behandlungsmöglichkeiten wie verhaltenstherapeutische Interventionen (darunter z. B. Motivationsmaßnahmen) und Arzneimitteltherapien zur Verfügung [3]. Zum Zeitpunkt der Beauftragung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) waren in Deutschland die Wirkstoffe Bupropion, Cytisin, Nicotin und Vareniclin zur medikamentösen Behandlung der Tabakabhängigkeit zugelassen.

Bupropion gehört zur pharmakotherapeutischen Klasse der Antidepressiva und hemmt selektiv die Wiederaufnahme insbesondere von Noradrenalin und Dopamin. Der genaue Mechanismus, durch den Bupropion Personen dabei unterstützt, vom Rauchen abstinent zu bleiben, ist unbekannt [17]. Es wird allerdings vermutet, dass durch die Hemmung der Wiederaufnahme von Noradrenalin und Dopamin auch dem Auftreten von Entzugssymptomen und dem Drang zum Rauchen entgegengewirkt wird [18]. Die Wirkstoffe Cytisin und Vareniclin sind partielle nAChR-Agonisten. Sie konkurrieren mit Nicotin um die gleiche Bindungsstelle an nAChR und vermindern so Entzugssymptome und den Drang zum Rauchen, während durch die geringere Bindung von Nicotin gleichzeitig der Belohnungseffekt der gerauchten Zigarette reduziert wird [15,18-20]. Beim vorübergehenden Ersatz des Nicotins, welches über das Rauchen von Tabak zugeführt worden wäre, durch Nicotin als Medikament werden die Entzugssymptome und der Drang zum Rauchen verringert [15,18].

Verschiedene systematische Übersichtsarbeiten, wie beispielsweise Fanshawe 2017, Hartmann-Boyce 2018, Claire 2020, Thomas 2021, Hajizadeh 2023 und Livingstone-Banks 2023 [21-26], haben bereits untersucht, wie sich der Einsatz der verschiedenen Medikamente zur Behandlung der Tabakabhängigkeit bei Raucherinnen und Rauchern insbesondere auf die Endpunkte dauerhafte Rauchfreiheit und Nebenwirkungen auswirkt. In diesen Übersichtsarbeiten zeigte sich für die verschiedenen Medikamente jeweils ein Vorteil im Vergleich zu Placebo oder keiner medikamentösen Therapie hinsichtlich einer dauerhaften Rauchfreiheit.

Zusammenfassende Ergebnisse zum Nutzen und Schaden der Wirkstoffe Bupropion, Cytisin, Nicotin und Vareniclin in der Personengruppe der Raucherinnen und Raucher mit schwerer Tabakabhängigkeit existieren bislang jedoch nicht.



## 2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung von Bupropion, Cytisin, Nicotin und Vareniclin, auch in Kombination untereinander, im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung

bei Raucherinnen und Rauchern mit schwerer Tabakabhängigkeit hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

In Abhängigkeit von den zu bewertenden Interventionen und ihren Kombinationen ergeben sich auch auf Basis der jeweiligen Fachinformationen die folgenden Fragestellungen:

Tabelle 3: Fragestellungen der Nutzenbewertung

Fragestellung	Indikation	Intervention	Vergleichsintervention
1	Raucherinnen und Raucher $\geq 18$ Jahre <sup>a</sup> mit schwerer Tabakabhängigkeit	Bupropion	keine medikamentöse Therapie zur Tabakentwöhnung <sup>b</sup>
2	Raucherinnen und Raucher $\geq 18$ und $\leq 65$ Jahre <sup>a</sup> mit schwerer Tabakabhängigkeit	Cytisin	
3	Raucherinnen und Raucher $\geq 18$ Jahre <sup>a</sup> mit schwerer Tabakabhängigkeit	Vareniclin	
4	Raucherinnen und Raucher $\geq 12$ Jahre <sup>a</sup> mit schwerer Tabakabhängigkeit	Nicotin <sup>c</sup>	
5	Raucherinnen und Raucher <sup>d</sup> mit schwerer Tabakabhängigkeit	verschiedene Kombinationen der Wirkstoffe Bupropion, Cytisin, Vareniclin und Nicotin	
<p>a. Das Alter der jeweils zu betrachtenden Population der Raucherinnen und Raucher ergibt sich aus der Zulassung der jeweiligen Wirkstoffe.</p> <p>b. Davon ist ebenfalls die Anwendung von Placebo im Rahmen von placebokontrollierten Studien umfasst. Sofern zur Tabakentwöhnung in einer Studie unterstützende Maßnahmen bzw. nicht medikamentöse Verfahren (z. B. verhaltenstherapeutische Interventionen) eingesetzt wurden, wird vorausgesetzt, dass diese gleichermaßen sowohl bei Raucherinnen und Rauchern im Interventionsarm als auch bei denen im Vergleichsarm durchgeführt werden.</p> <p>c. Nicotin ist in verschiedenen Applikationsformen zugelassen. Nicht alle Applikationsformen von Nicotin sind für Jugendliche <math>\geq 12</math> und <math>&lt; 18</math> Jahre zugelassen. Nicotin ist der einzige zugelassene Wirkstoff, der auch bei Schwangeren angewendet werden kann.</p> <p>d. Das Einschlusskriterium für das Alter der Raucherinnen und Raucher ergibt sich aus den jeweiligen Kombinationen der Wirkstoffe unter Beachtung der jeweiligen Zulassungen.</p>			

### 3 Methoden

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten Raucherinnen und Raucher mit schwerer Tabakabhängigkeit. In der Nutzenbewertung werden die Aussagen zu Raucherinnen und Rauchern mit schwerer Tabakabhängigkeit – sofern eine Effektmodifikation durch die Schwere der Tabakabhängigkeit für den jeweiligen Wirkstoff hinreichend sicher ausgeschlossen werden kann – anhand der Gesamtpopulation der eingeschlossenen Studien getroffen (siehe Abschnitte 4.4.1 und 4.5.1).

Die Prüfinerventionen bildeten Bupropion, Cytisin, Vareniclin, Nicotin oder Kombinationen dieser Wirkstoffe in fachinformationskonformer Anwendung. Die Vergleichsintervention war keine medikamentöse Therapie zur Tabakentwöhnung.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Gesamtmortalität
- dauerhafte Rauchfreiheit (zu Monat 6 und zu Monat 12)
- weitere Morbiditätsendpunkte
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUEs)
- Gesamtrate der Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (UEs)
- kardiovaskuläre Nebenwirkungen
- neuropsychiatrische Nebenwirkungen
- weitere spezifische UEs:
  - Mundtrockenheit
  - Fatigue
  - Kopfschmerzen
  - Übelkeit
  - Juckreiz
  - Hautausschlag
  - Reizungen im Mund- und Rachenraum

Es wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 6 Monaten in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Dauerhafte Rauchfreiheit wurde definiert als durchgehende Rauchfreiheit ohne Ausnahmen (keine gerauchte Zigarette im gesamten Erhebungszeitraum) ab dem 1. Tag der Rauchfreiheit (je Studie unterschiedlich; zwischen Studienbeginn und Woche 12 der Studie) bis zum Erhebungszeitpunkt Monat 6 bzw. Monat 12. Punktuelle Rauchfreiheit wie z. B. während der 7 Tage vor der Erhebung (im Folgenden als 7-Tage-Punktprävalenz bezeichnet) oder während der 30 Tage vor der Erhebung wurde mit Ausnahme der Ergebnisse zu Fragestellung 2 (Cytisin) nicht betrachtet. Für den Wirkstoff Cytisin werden aufgrund der limitierten Datensituation die Ergebnisse zum Endpunkt 7-Tage-Punktprävalenz ergänzend dargestellt. Sofern in den Studien berichtet, werden in den Auswertungen für die vorliegende Nutzenbewertung biochemisch validierte Ergebnisse zur dauerhaften Rauchfreiheit bevorzugt herangezogen.

Um die Patientenrelevanz des Endpunkts kardiovaskuläre Nebenwirkungen zu gewährleisten, wurde dieser definiert als Major adverse cardiovascular Events (MACE) oder kardiovaskuläre SUEs. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden SUEs in der Systemorganklasse (SOC) Herzerkrankungen gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) oder, sofern andere Kodierungssysteme verwendet wurden, eine vergleichbare Operationalisierung herangezogen. Der Endpunkt neuropsychiatrische Nebenwirkungen wurde definiert als Ereignisse in der SOC psychiatrische Erkrankungen. Dieser Endpunkt ist für Nicotin von untergeordneter Bedeutung und wird daher in der Nutzenbewertung für Fragestellung 4 nicht betrachtet. Der Endpunkt Reizungen im Mund- und Rachenraum (Rachenreizung) ist aufgrund der Applikationsform von Vareniclin (Filmtablette) für Fragestellung 3 nicht relevant und wird daher in der Nutzenbewertung für Fragestellung 3 nicht betrachtet. Für die im Berichtsplan definierten weiteren spezifischen UEs wurden die bevorzugten Begriffe (PTs) Mundtrockenheit, Fatigue, Kopfschmerzen, Übelkeit, Pruritus, Ausschlag und Rachenreizung gemäß MedDRA oder vergleichbare Operationalisierungen herangezogen. Auswertungen zu UEs umfassen alle während des Beobachtungszeitraums aufgetretenen Ereignisse.

Parallel zur Erstellung des Berichtsplans erfolgte eine Suche nach systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews) und HTA Database sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).

Es wurde geprüft, ob mindestens 1 hochwertige und aktuelle systematische Übersicht infrage kommt, deren Informationsbeschaffung als Grundlage verwendet werden kann (im Folgenden: Basis-SÜ).

Die systematische Literaturrecherche nach Studien wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt.

Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister, Herstelleranfragen, die G-BA- und IQWiG-Website, die Sichtung von Referenzlisten, aus Anhörungsverfahren zur Verfügung gestellte Dokumente und Autorenanfragen.

Die Selektion relevanter Studien erfolgte von 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst. Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Kriterien des Verzerrungspotenzials bewertet und das Verzerrungspotenzial jeweils als niedrig oder hoch eingestuft. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben.

Über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus wurden Metaanalysen und Sensitivitätsanalysen durchgeführt sowie Effektmodifikatoren untersucht, sofern die methodischen Voraussetzungen erfüllt waren.

Für jeden Endpunkt wurde eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen: Es lag entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall trat ein, wenn keine Daten vorlagen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zuließen. In diesem Fall wurde die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Abschließend erfolgte eine endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens und Schadens.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Es wurden keine systematischen Übersichten als Basis-SÜ zum Zweck der Identifizierung von Primärstudien berücksichtigt, da keine systematischen Übersichten gefunden wurden, die alle Fragestellungen vollumfänglich abdeckten.

Die Informationsbeschaffung ergab 136 relevante randomisierte kontrollierte Studien für die Fragestellungen 2, 3 und 4 (siehe Abschnitt A3.1). Für Fragestellung 2 (Cytisin) wurden 3 relevante Studien identifiziert. Für Fragestellung 3 (Vareniclin) wurden 38 relevante Studien identifiziert und für Fragestellung 4 (Nicotin) wurden 100 relevante Studien identifiziert. 5 dieser Studien [27-32] sind sowohl für Fragestellung 3 (Vareniclin) als auch für Fragestellung 4 (Nicotin) relevant (siehe Tabelle 16). Es wurden keine relevanten geplanten sowie keine relevanten laufenden Studien für die Fragestellungen 2, 3 und 4 identifiziert.

Für die Fragestellungen 1 (Bupropion) und 5 (Kombinationen) wurden relevante und potenziell relevante Studien identifiziert. Zu Fragestellung 5 wurden ausschließlich Kombinationen mit Bupropion identifiziert. Die Relevanz eines Großteils der Studien konnte jedoch nicht abschließend geprüft werden, da der Hersteller von Bupropion die angeforderten Studienunterlagen nicht zur Verfügung gestellt hat. Von einer Auswertung der verfügbaren limitierten Daten wurde abgesehen (siehe Abschnitt 4.2).

Die letzte Suche fand am 01.09.2022 statt.

### **Selektion der Studien für die Fragestellungen 2, 3 und 4 basierend auf geeigneten Auswertungen zum Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit**

Der maßgeblich relevante Endpunkt der vorliegenden Nutzenbewertung ist die dauerhafte Rauchfreiheit, da das primäre Ziel der Behandlung einer Tabakabhängigkeit das Erreichen einer vollständigen bzw. dauerhaften Rauchfreiheit darstellt (zur verwendeten Definition des Endpunkts dauerhafte Rauchfreiheit siehe Kapitel 3). Es wurden daher für die Fragestellungen 3 und 4 nur diejenigen Studien aus dem Studienpool betrachtet, bei denen der Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit entsprechend der in Kapitel 3 beschriebenen Definition berichtet und für die Nutzenbewertung geeignet war. Zuvor wurde, wie im Folgenden näher beschrieben, eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch die Studienselektion basierend auf berichteten Ergebnissen zum Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit (potenzielle ergebnisgesteuerte Berichterstattung; Outcome Reporting Bias) hinreichend sicher ausgeschlossen. Für Fragestellung 2 (Cytisin) wurden aufgrund der limitierten Evidenz mit nur 3 RCTs alle Studien des Studienpools für die Nutzenbewertung betrachtet, unabhängig davon, ob der Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit in den Studien zu Cytisin der in Kapitel 3 beschriebenen Definition entsprach (siehe Abschnitt 4.3).

Für Fragestellung 3 (Vareniclin) wurde für 20 der 38 Studien der Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit berichtet und war für die Nutzenbewertung geeignet (siehe Tabelle 16). In die 20 betrachteten Studien wurden 11 722 Raucherinnen und Raucher in die relevanten Studienarme eingeschlossen. Das entspricht 74 % der relevanten Population aller 38 Studien (N = 15 912). Zu 3 der 18 nicht weiter betrachteten Studien (A3051045 [33], A3051072 [34] und A3051075 [35]) liegt der Studienbericht vor und es kann ausgeschlossen werden, dass eine für die Nutzenbewertung geeignete Auswertung des Endpunkts dauerhafte Rauchfreiheit geplant war, aber nicht berichtet wurde. Auch bei den anderen 15 nicht weiter betrachteten Studien gibt es keine Hinweise aus den Publikationen oder Studienregistereinträgen darauf, dass ein für die Nutzenbewertung geeigneter Endpunkt zur dauerhaften Rauchfreiheit geplant war, aber nicht berichtet wurde. In den meisten nicht berücksichtigten Studien wurde stattdessen der Endpunkt 7-Tage-Punktprävalenz berichtet. Im Cochrane Review Livingstone-Banks 2023 [23] wurden 19 der 20 in der Nutzenbewertung betrachteten und 17 der 18 nicht weiter betrachteten Studien unabhängig von der vorliegenden Endpunktoperationalisierung für Rauchfreiheit untersucht. Für die Rauchfreiheit wurde jeweils die strikteste in den Studien verfügbare Definition herangezogen. Somit sind dort Effektschätzer für die in der vorliegenden Nutzenbewertung verwendete Definition der dauerhaften Rauchfreiheit gemeinsam mit Effektschätzern der 7-Tage-Punktprävalenz und anderen Endpunktdefinitionen dargestellt. Es zeigen sich dabei keine relevanten Unterschiede der für Vareniclin beobachteten Effekte zwischen den in der Nutzenbewertung betrachteten Studien und den nicht weiter betrachteten Studien für den Endpunkt Rauchfreiheit (in der jeweils vorliegenden striktesten Operationalisierung) sowie Endpunkte zu UEs.

Für Fragestellung 4 (Nicotin) war in 43 der 100 Studien der Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit für die Nutzenbewertung geeignet (siehe Tabelle 16). Nur diese 43 Studien wurden in den weiteren Auswertungen für die Nutzenbewertung betrachtet. Insgesamt wurden 25 170 Raucherinnen und Raucher in die relevanten Arme der hier betrachteten Studien eingeschlossen. Das entspricht 46 % der relevanten Population aller 100 Studien des Studienpools (N = 55 266). Ein Studienbericht liegt zu 2 der in den Auswertungen nicht weiter betrachteten Studien (96-NNCG-008 [36] und 97-NITG-001 [37]) vor. Es kann daher für diese 2 Studien ausgeschlossen werden, dass eine für die Nutzenbewertung geeignete Auswertung des Endpunkts geplant war, aber nicht berichtet wurde. In den Cochrane Reviews Hartmann-Boyce 2018 [21], Claire 2020 [25] und Fanshawe 2017 [24] wurden 22 der 43 (51 %) in der Nutzenbewertung betrachteten Studien und 40 der 57 (70 %) nicht weiter betrachteten Studien untersucht. In den 40 hier nicht weiter betrachteten Studien, die in den Cochrane Reviews untersucht wurden, wurden unterschiedliche Definitionen der Rauchfreiheit verwendet. Für den Endpunkt Rauchfreiheit wurde dabei jeweils die strikteste in den Studien verfügbare Definition herangezogen. In den meisten der Studien wurde der Endpunkt 7-Tage-Punktprävalenz berichtet. Es zeigt sich kein relevanter Unterschied der Effekte zwischen den in der Nutzenbewertung betrachteten und nicht weiter betrachteten Studien für den

relevanten Endpunkt Rauchfreiheit (in der jeweils vorliegenden striktesten Operationalisierung). Im Cochrane Review Hartmann-Boyce 2018 wurde zudem eine Sensitivitätsanalyse hinsichtlich der Definition der Rauchfreiheit durchgeführt. Auch in der Sensitivitätsanalyse zeigte sich kein systematischer Unterschied in der Effektschätzung zwischen Studien, die eine dauerhafte Rauchfreiheit berichteten, und Studien, die ausschließlich eine 7-Tage-Punktprävalenz berichteten bzw. bei denen die Endpunktdefinition unklar war.

Unabhängig von den zuvor genannten Aspekten zeigt die am häufigsten verwendete alternative Endpunktoperationalisierung 7-Tage-Punktprävalenz eine deutliche Korrelation mit der in der Nutzenbewertung verwendeten Definition von dauerhafter Rauchfreiheit, wobei die Effekte im Endpunkt 7-Tage-Punktprävalenz tendenziell größer ausfallen [38]. Aufgrund der deutlichen Korrelation mit anderen Endpunktdefinitionen kann von einer weitestgehend ergebnisunabhängigen Berichterstattung der Endpunkte zur Rauchfreiheit in den Studien ausgegangen werden.

Zusammenfassend kann daher hinreichend sicher ausgeschlossen werden, dass die Nichtberücksichtigung von 18 Studien zu Vareniclin bzw. von 57 Studien zu Nicotin aufgrund einer abweichenden Endpunktoperationalisierung für den Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit das Ergebnis der vorliegenden Nutzenbewertung relevant beeinflusst.

### ***Studien zu Schwangeren und Jugendlichen***

Für Fragestellung 4 (Nicotin) wurden 8 relevante Studien bei schwangeren Raucherinnen sowie 2 relevante Studien bei Jugendlichen identifiziert. In keiner der Studien wurde der Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit in der für die Nutzenbewertung geeigneten Operationalisierung berichtet. Diese Studien wurden daher aufgrund der oben beschriebenen Studienselektion auf Basis der Endpunktoperationalisierung für den Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit in den Auswertungen für die Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet. Alle 8 identifizierten Studien zu schwangeren Raucherinnen wurden im Cochrane Review Claire 2020 betrachtet. Ebenfalls wurden beide Studien zu Jugendlichen im Cochrane Review Fanshawe 2017 untersucht. Die Effekte für die zur Verfügung stehende Operationalisierung zur Rauchfreiheit (zumeist 7-Tage-Punktprävalenz) in den Studien zu Schwangeren und Jugendlichen widersprechen den Ergebnissen aus den in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachteten Studien nicht. Es wird daher davon ausgegangen, dass die Ergebnisse der Nutzenbewertung auch auf die Subpopulation der schwangeren Raucherinnen sowie auf jugendliche Raucherinnen und Raucher übertragbar sind.

#### **4.2 Bupropion und Kombinationen im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung (Fragestellungen 1 und 5)**

Für Fragestellung 1 (Bupropion) wurden 51 Studien mit potenzieller Relevanz identifiziert (siehe Kapitel A7). 14 dieser Studien wurden ausschließlich aus Unterlagen des Herstellers identifiziert. Da der Hersteller keine Studienberichte zur Verfügung gestellt hat und auch keine Vollpublikationen zu diesen Studien identifiziert wurden, konnte die Relevanz dieser Studien nicht abschließend geprüft werden. Es ist unklar, wie viele Raucherinnen und Raucher in diese 14 Studien eingeschlossen wurden und welchen Anteil diese 14 Studien an der Gesamtpopulation für Fragestellung 1 ausmachen. Für Fragestellung 5 (Kombinationen) wurden 5 relevante Studien und 1 potenziell relevante Studie identifiziert (siehe Kapitel A7). Alle Studien untersuchen Kombinationen mit Bupropion. Für Kombinationen mit Bupropion wurde mindestens 1 zusätzliche potenziell relevante Studie aus Unterlagen des Herstellers identifiziert, zu der kein Studienbericht zur Verfügung gestellt wurde. Es ist unklar, welchen Anteil an Raucherinnen und Rauchern diese Studie repräsentiert und ob weitere Studien im Zuge einer Bereitstellung weiterer Unterlagen des Herstellers identifiziert worden wären. Aufgrund der fehlenden Datenbereitstellung durch den Hersteller konnte für Bupropion zudem nicht geprüft werden, ob die Schwere der Tabakabhängigkeit einen Effektmodifikator darstellt, da die benötigten Subgruppenanalysen für das Merkmal Schwere der Tabakabhängigkeit nicht zur Verfügung gestellt wurden.

Insgesamt fehlen für die Fragestellungen 1 und 5 in relevantem Umfang Daten zu potenziell relevanten Studien, eine potenzielle Effektmodifikation durch die Schwere der Tabakabhängigkeit konnte nicht untersucht werden. Eine Auswertung auf Basis der verfügbaren limitierten Daten wäre potenziell hoch verzerrt und wird dementsprechend nicht durchgeführt. Für die Fragestellungen 1 und 5 kann daher kein Nutzen oder Schaden abgeleitet werden.

#### **4.3 Cytisin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung (Fragestellung 2)**

Für Fragestellung 2 wurden 3 relevante Studien identifiziert (siehe Tabelle 16). Nur in 1 der 3 Studien war die Operationalisierung des Endpunkts dauerhafte Rauchfreiheit für die Nutzenbewertung geeignet [39], wohingegen in den beiden anderen Studien eine für die Nutzenbewertung nicht geeignete Operationalisierung des Endpunkts Rauchfreiheit verwendet wurde [40,41]. In den Studien mit ungeeigneter Endpunktoperationalisierung (Dogar 2020 und West 2011) wurde jedoch zusätzlich zur dauerhaften Rauchfreiheit jeweils auch der Endpunkt 7-Tage-Punktprävalenz berichtet, der in der vorliegenden limitierten Datensituation für Fragestellung 2 als hinreichende Annäherung für die dauerhafte Rauchfreiheit herangezogen wird. Subgruppenanalysen für das Merkmal Schwere der Tabakabhängigkeit anhand von FTZA-Trennwerten für den Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit



bzw. den Endpunkt 7-Tage-Punktprävalenz aus Autorenanfragen liegen jedoch lediglich für die Studie Vinnikov 2008 vor. Autorenanfragen zu den Studien Dogar 2020 und West 2011 blieben erfolglos. Da die Studie Vinnikov 2008 lediglich ca. 5 % (N = 171) der relevanten Population aller 3 Studien umfasst, bleibt unklar, ob für den Wirkstoff Cytisin das Merkmal Schwere der Tabakabhängigkeit einen Effektmodifikator für den Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit bzw. den Endpunkt 7-Tage-Punktprävalenz darstellt. Aussagen zum Nutzen von Cytisin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie bei Raucherinnen und Rauchern mit schwerer Tabakabhängigkeit sind somit auf Grundlage der Ergebnisse zur Gesamtpopulation nicht möglich, hierfür sind Subgruppenauswertungen für das Merkmal Schwere der Tabakabhängigkeit für alle 3 genannten Studien notwendig. Charakteristika der Studien zu Cytisin sowie Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten werden ergänzend in Abschnitt A3.2.1 und A3.3.1 dargestellt, eine Aussage zum Nutzen oder Schaden kann auf Basis der verfügbaren Daten nicht abgeleitet werden.

#### **4.4 Vareniclin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung (Fragestellung 3)**

##### **4.4.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien**

Aus den 38 Studien im Studienpool (siehe Tabelle 16) wurden die 20 Studien, die den Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit in der für die Nutzenbewertung geeigneten Definition berichten, weiter betrachtet (siehe Abschnitt 4.1).

Unter den 20 Studien befinden sich 12 Herstellerstudien. Zu diesen Studien wurden Studienberichte vom Hersteller Pfizer Pharma GmbH zur Verfügung gestellt. 8 Studien sind Investigator-initiierte Studien (IITs). Zu diesen 8 Studien liegen keine Studienberichte vor.

Alle 20 Studien waren RCTs, die Vareniclin gemäß Fachinformation [20] mit Placebo verglichen. Die Behandlungsdauer betrug in der Regel 12 Wochen. Lediglich in der Studie Stein 2013 [31] war die Behandlungsdauer auf 24 Wochen ausgelegt. Die Studiendauer betrug 6 oder 12 Monate. Die Studien wurden in einem Zeitraum zwischen 2001 und 2021 durchgeführt. Die meisten Studien wurden in Europa und / oder Nordamerika durchgeführt. 2 Studien (A3051045 [33] und A3051055 [42]) wurden ausschließlich in Asien durchgeführt. In 11 der 20 Studien war die 4-wöchige Abstinenzrate (Woche 9 bis 12) der primäre Endpunkt. Dauerhafte Rauchfreiheit gemäß der in Kapitel 3 beschriebenen Definition war lediglich in 3 Studien der primäre Endpunkt.

In den überwiegenden Teil der Studien wurden Raucherinnen und Raucher ohne schwere Erkrankung oder sonstige spezielle Merkmale eingeschlossen. Dennoch ist eine Vielzahl unterschiedlicher Begleiterkrankungen und Merkmale in den untersuchten Studien vertreten. 2 Studien (ANRS144 Inter-ACTIV [43] und Ashare 2019 [44]) untersuchten Raucherinnen und Raucher, die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) infiziert waren. In die Studie

DIASMOKE wurden ausschließlich Raucherinnen und Raucher mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen. In die Studie Stein 2013 wurden Raucherinnen und Raucher in Methadonbehandlung eingeschlossen. In die Studie EVITA [45] wurden Raucherinnen und Raucher eingeschlossen, die wegen akuten Koronarsyndroms stationär aufgenommen worden waren. Die Studie A3051049 [46] untersucht Raucherinnen und Raucher mit stabiler kardiovaskulärer Erkrankung und die Studie A3051054 [47] Raucherinnen und Raucher mit leichter bis mittelschwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). Raucherinnen und Raucher mit psychiatrischer Begleiterkrankung wurden in die Studie A3051122 [48] (ausschließlich) und in die Studie EAGLES/CATS [27,28] (zu ca. 50 % der Studienpopulation) eingeschlossen.

In den meisten Studien hatte der überwiegende Teil der Raucherinnen und Raucher bereits mindestens 1 Abstinenzversuch vor Studieneinschluss unternommen. Ob diese Abstinenzversuche mit medikamentöser Unterstützung erfolgten, ist unklar. Lediglich in den Studien A3051045, A3051055, A3051080 [49] und EAGLES/CATS hatten mehr als 50 % der Teilnehmenden noch keinen vorherigen Abstinenzversuch zu Studienbeginn. Alle Raucherinnen und Raucher in der Studie A3051139 [50] hatten gemäß Einschlusskriterien bereits mindestens einen Abstinenzversuch unter Vareniclin unternommen.

Details zu den einzelnen Studien sind in Abschnitt A3.2.2.1 dargestellt.

### **Schwere der Tabakabhängigkeit der Raucherinnen und Raucher in den eingeschlossenen Studien und Begründung für die Betrachtung der Gesamtpopulation**

Gemäß dem Auftrag des G-BA sind nur Raucherinnen und Raucher mit schwerer Tabakabhängigkeit gemäß Schweregradeinteilung des FTZA oder analog von der hier vorliegenden Fragestellung umfasst. Studien, die ausschließlich Raucherinnen und Raucher mit schwerer Tabakabhängigkeit untersuchten, existieren nicht in relevantem Umfang. In den eingeschlossenen Studien liegen somit potenziell Mischpopulationen aus Raucherinnen und Rauchern mit geringer bis schwerer Tabakabhängigkeit vor. Im Folgenden werden die Studienpopulationen hinsichtlich des Merkmals Schwere der Tabakabhängigkeit charakterisiert. Im Anschluss wird die Berücksichtigung der Gesamtpopulation für die Nutzenbewertung begründet.

Der Mittelwert des FTZA lag in den eingeschlossenen Studienpopulationen zwischen 4,4 und 6,0. Ein FTZA-Wert < 4 (entsprechend einer geringen bis mittleren Tabakabhängigkeit) traf dabei in den meisten Studien auf weniger als 20 % und maximal auf 28 % (A3051045) der Raucherinnen und Raucher zu (siehe Tabelle 24 und Tabelle 27). Lediglich in der Studie Ashare 2019 lag keine Angabe zum FTZA- oder FTQ-Wert der Studienpopulation vor. Hier war tägliches Rauchen Einschlusskriterium und die durchschnittliche Anzahl an gerauchten Zigaretten pro Tag lag bei 11. In den übrigen Studien lag die durchschnittliche Anzahl an Zigaretten pro Tag zu Studienbeginn zwischen 17 und 25, wobei die Einschlusskriterien

mindestens 10 Zigaretten pro Tag, in 2 Studien (Cinciripini 2013 [51] und Cinciripini 2018 [52]) mindestens 5 Zigaretten pro Tag voraussetzten. Die betrachteten Studienpopulationen beinhalten somit überwiegend Raucherinnen und Raucher mit mittlerer bis starker Tabakabhängigkeit. Die eingeschlossenen Studien bilden daher eine breitere als die von der Fragestellung des G-BA umfassten Population ab und können nicht ohne Weiteres zur Nutzenbewertung herangezogen werden.

Um zu untersuchen, ob die eingeschlossenen Studien eine Aussage über den Nutzen von Vareniclin bei Raucherinnen und Rauchern mit schwerer Tabakabhängigkeit auf Basis der Gesamtpopulation ermöglichen, wurden Subgruppenanalysen nach FTZA-Trennwerten für den maßgeblichen Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit für die Herstellerstudien von den Herstellern angefordert (siehe Abschnitt A3.3.5.1). Dabei zeigt sich für keinen der angeforderten FTZA-Trennwerte (4, 5 und 6) eine Effektmodifikation für den Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6 oder Monat 12. Es ist somit für die vorliegende Nutzenbewertung hinreichend sichergestellt, dass die Schwere der Tabakabhängigkeit keinen relevanten Einfluss auf den Effekt von Vareniclin auf den maßgeblichen Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit hat. Daher wird die Gesamtpopulation der Studien für die Nutzenbewertung von Vareniclin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung bei Raucherinnen und Rauchern mit schwerer Tabakabhängigkeit herangezogen und für alle relevanten Endpunkte betrachtet. Zur kritischen Reflexion dieses Vorgehens siehe auch Abschnitt A4.2.

#### **4.4.2 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte**

Aus 20 Studien wurden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert. Tabelle 4 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 4: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte – Vareniclin (mehreseitige Tabelle)

Studie	Endpunkte															
	Mor- talität	Morbidität			LQ	Nebenwirkungen										
	Gesamt mortalität <sup>a</sup>	Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6	Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12	Weitere Morbiditätspunkte	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUES <sup>a</sup>	Abbruch wegen UEs <sup>b</sup>	Kardiovaskuläre Nebenwirkungen <sup>a</sup>	Neuropsychiatrische Nebenwirkungen <sup>a</sup>	Mundtrockenheit <sup>a</sup>	Fatigue <sup>a</sup>	Kopfschmerzen <sup>a</sup>	Übelkeit <sup>a</sup>	Juckreiz <sup>a</sup>	Hautausschlag <sup>a</sup>	Reizungen im Mund- und Rachenraum
A3051007 / A3051018	●	●	●	–	○ <sup>c</sup>	●	●	○ <sup>c</sup>	●	●	●	●	●	●	●	( )
A3051028	●	●	●	–	○ <sup>c</sup>	●	●	○ <sup>c</sup>	●	●	●	●	●	●	●	( )
A3051036	●	●	●	–	○ <sup>c</sup>	●	●	x	●	●	●	●	●	●	●	( )
A3051045	●	●	–	–	○ <sup>c</sup>	●	●	x	●	●	●	●	●	●	●	( )
A3051049	●	●	●	–	–	●	●	○ <sup>c</sup>	●	●	●	●	●	●	●	( )
A3051054	●	●	●	○ <sup>c</sup>	–	●	●	○ <sup>c</sup>	●	●	●	●	●	●	●	( )
A3051055	●	●	–	–	–	●	●	○ <sup>c</sup>	●	●	●	●	●	●	●	( )
A3051080	●	●	–	–	–	●	●	○ <sup>c</sup>	●	●	●	●	●	●	●	( )
A3051095	●	●	–	–	–	●	●	x	●	●	●	●	●	●	●	( )
A3051122	●	●	●	○ <sup>c</sup>	–	●	●	x	●	●	●	●	●	●	●	( )
EAGLES / CATS	●	●	●	○ <sup>c</sup>	–	●	●	○ <sup>c</sup>	●	●	●	●	●	●	●	( )
A3051139	●	●	●	–	–	●	●	○ <sup>c</sup>	●	●	●	●	●	●	●	( )
ANRS144 Inter-ACTIV	●	○ <sup>d</sup>	●	–	x	●	●	–	●	○ <sup>c</sup>	○ <sup>c</sup>	○ <sup>c</sup>	○ <sup>c</sup>	○ <sup>c</sup>	○ <sup>c</sup>	( )
Ashare 2019	●	●	–	–	○ <sup>c</sup>	●	–	–	○ <sup>c</sup>	–	●	●	○ <sup>e</sup>	–	–	( )
Cinciripini 2013	●	●	–	–	–	●	●	○ <sup>f</sup>	○ <sup>c</sup>	–	●	●	●	–	–	( )
Cinciripini 2018	●	●	●	–	–	●	●	–	●	●	●	●	●	–	○ <sup>g</sup>	( )

Tabelle 4: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte – Vareniclin (mehreseitige Tabelle)

Studie	Endpunkte															
	Mor- talität	Morbidität			LQ	Nebenwirkungen										
	Gesamtmortalität <sup>a</sup>	Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6	Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12	Weitere Morbiditätspunkte	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs <sup>a</sup>	Abbruch wegen UEs <sup>b</sup>	Kardiovaskuläre Nebenwirkungen <sup>a</sup>	Neuropsychiatrische Nebenwirkungen <sup>a</sup>	Mundtrockenheit <sup>a</sup>	Fatigue <sup>a</sup>	Kopfschmerzen <sup>a</sup>	Übelkeit <sup>a</sup>	Juckreiz <sup>a</sup>	Hautausschlag <sup>a</sup>	Reizungen im Mund- und Rachenraum
DIASMOKE	–	●	●	–	x	●	●	–	○ <sup>c</sup>	–	●	●	●	–	–	( )
EVITA	●	●	●	–	–	●	–	○ <sup>c</sup>	○ <sup>c</sup>	–	–	●	●	–	–	( )
Niaura 2008	–	●	●	–	–	○ <sup>c</sup>	●	–	○ <sup>c</sup>	–	○ <sup>c</sup>	○ <sup>c</sup>	○ <sup>c</sup>	–	–	( )
Stein 2013	●	●	–	–	–	●	●	○ <sup>c</sup>	○ <sup>h</sup>	○ <sup>h</sup>	–	○ <sup>h</sup>	○ <sup>h</sup>	–	○ <sup>h</sup>	( )

●: Daten wurden berichtet und waren geeignet.  
 ○: Daten wurden berichtet, aber waren nicht für die Nutzenbewertung geeignet.  
 x: Daten wurden trotz geplanter Erhebung nicht berichtet.  
 –: Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben) / Der Endpunkt wurde nicht erhoben.  
 ( ): Endpunkt für Vareniclin aufgrund der Applikationsform nicht relevant. Daher wird der Endpunkt für die Fragestellung 3 nicht weiter betrachtet.  
 a. Es wird jeweils der längste berichtete Zeitraum betrachtet.  
 b. Therapieabbruch wegen UE  
 c. zur Begründung siehe folgende Textabschnitte  
 d. Es wurden keine Werte berichtet. Die Werte lassen sich nicht mit ausreichender Genauigkeit aus der in der Publikation dargestellten Abbildung ableiten.  
 e. Es liegt keine Angabe zu Raucherinnen und Rauchern mit Ereignis, sondern zu der Häufigkeit des Ereignisses vor.  
 f. Es liegt die Angabe für Brustkorbschmerzen oder kardiale UEs vor, allerdings ohne Angabe des Schweregrades.  
 g. Getrennte Angaben für Ausschlag acneiform und Ausschlag maculo-papulös mit jeweils 4 Raucherinnen und Rauchern mit Ereignis. Eine Zusammenfassung oder Beschränkung auf eine der Angaben ist nicht sinnvoll möglich.  
 h. Es werden lediglich UEs berichtet, die vom Prüfarzt als mittelschwer oder schwer beurteilt wurden. Für die betrachteten Nebenwirkungen werden alle Ausprägungen, auch leichte, als relevant angesehen. Diese wurden jedoch in den vorliegenden Auswertungen nicht berücksichtigt.

LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

### **Weitere Morbiditätsendpunkte**

In 3 Studien wurden Daten zu weiteren Morbiditätsendpunkten berichtet. In der Studie A3051054, in die Raucherinnen und Raucher mit leichter bis mittelschwerer COPD eingeschlossen wurden, handelt es sich dabei um das Clinical COPD Questionnaire (CCQ). In den Studien A3051122 und EAGLES/CATS, in die Raucherinnen und Raucher mit psychiatrischer Erkrankung eingeschlossen wurden, wurden mehrere Instrumente zur Analyse von psychiatrischen Symptomen wie Angst, Depression oder Suizidgefährdung eingesetzt, darunter die Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS). Die C-SSRS wurde zudem in 2 weiteren Studien (A3051095 [53] und A3051139), in die Raucherinnen und Raucher ohne explizite psychiatrische Erkrankung eingeschlossen wurden, eingesetzt. Insgesamt liegen im Studienpool zu Vareniclin nur für eine limitierte Anzahl an Studien Daten zu weiteren Morbiditätsendpunkten vor. Es wird nicht davon ausgegangen, dass die Bewertung dieser Daten einen relevanten Einfluss auf das Fazit der Nutzenbewertung hätte. Weitere Morbiditätsendpunkte werden in der vorliegenden Nutzenbewertung zu Vareniclin daher nicht weiter betrachtet.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nur in 7 Studien erfasst. In der Studie ANRS144 Inter-ACTIV geht aus dem Registereintrag hervor, dass die Erfassung über das Short Form-12 Health Survey (SF-12) geplant war. Die Ergebnisse wurden jedoch nicht berichtet. In der Studie DIASMOKE wurde gemäß Studienprotokoll das Diabetes Quality of Life (QoL) Questionnaire verwendet. Ergebnisse wurden jedoch nicht berichtet. In den Studien A3051007/A3051018 [54,55], A3051028 [56], A3051036 [57] und A3051045 wurde der Fragebogen Smoking Cessation Quality of Life (SCQoL) verwendet. Es liegen lediglich deskriptive Analysen vor. In der Studie Ashare 2019 wurde der HIV/Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS)-Targeted Quality of Life scale verwendet. Es werden lediglich im Registereintrag Ergebnisse zu Woche 12 dargestellt. Insgesamt wurden nur vereinzelt Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verwendet, deren Ergebnisse nicht oder nur unzureichend berichtet wurden. Daher wird der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet.

### **Nebenwirkungen**

In allen Studien wurden mindestens zu einem Endpunkt in der Kategorie Nebenwirkungen verwertbare Daten erhoben und berichtet. In der Studie ANRS144 Inter-ACTIV wurden allerdings nur spezifische UEs berichtet, für die ein Kausalzusammenhang mit der Behandlung vermutet wurde. Daher sind in dieser Studie nur die Daten zu SUEs, Abbruch wegen UEs und neuropsychiatrischen Nebenwirkungen für die Nutzenbewertung geeignet. In der Studie Niaura 2008 [58] wurden nur Ereignisse erfasst, für die ein Kausalzusammenhang mit der

Nicotinabstinenz vermutet wurde. Daher sind in dieser Studie lediglich die Daten zum Abbruch wegen UEs für die Nutzenbewertung geeignet.

### **Kardiovaskuläre Nebenwirkungen**

Um die Patientenrelevanz des Endpunkts kardiovaskuläre Nebenwirkungen zu gewährleisten, wurde dieser definiert als MACE oder kardiovaskuläre SUEs (z. B. operationalisiert als SUEs in der SOC Herzerkrankungen).

MACE werden lediglich für die Studien EAGLES/CATS und EVITA [59] berichtet. MACE waren in der Studie EAGLES/CATS definiert als kardiovaskulärer Todesfall, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher Schlaganfall. In der Definition MACE+ wurden zusätzlich das Auftreten oder eine Verschlechterung von peripheren Gefäßerkrankungen mit benötigter Intervention, Koronarrevaskulationen und Hospitalisierungen wegen instabiler Angina berücksichtigt. Weitere schwerwiegende kardiovaskuläre Nebenwirkungen sind von der Definition nicht umfasst. In der Studie EVITA setzt sich der Endpunkt MACE aus kardiovaskulären Todesfällen, Myokardinfarkten und instabiler Angina zusammen. Weitere schwerwiegende kardiovaskuläre Nebenwirkungen werden von der Definition nicht umfasst.

Die Gesamtraten von SUEs werden in den meisten Studien berichtet. Es fehlen allerdings in fast allen Studien Auswertungen zu der Anzahl Raucherinnen und Rauchern mit SUEs in dem SOC Herzerkrankungen oder einer vergleichbaren für die Nutzenbewertung geeigneten Operationalisierung. Nur in der Studie Stein 2013 ist im Registereintrag aufgeführt, dass lediglich 1 Raucherin oder Raucher im Nicotin-Arm 1 kardiovaskuläres SUE hatte. Zwar liegen in den Studien, zu denen Studienberichte verfügbar sind, Listen zu häufigen UEs sortiert nach SOC und PT vor. In diesen Listen ist jedoch nicht angegeben, ob es sich um SUEs handelt, sodass hieraus keine Ergebnisse für den Endpunkt SUE in der SOC Herzerkrankungen für die Nutzenbewertung entnommen werden können. Listen zu SUEs, in denen Details zu jedem SUE dargestellt sind, liegen in den Studien vor, die in der Matrix mit o gekennzeichnet sind (siehe Tabelle 4). Die Daten aus diesen Listen sind jedoch nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da hier in der Regel PTs, teilweise auch mehrere, und keine eindeutig dem SUE zugrunde liegende SOCs genannt werden. Diese Listen fehlen oder sind geschwärzt in den Studien, die in Tabelle 4 mit x markiert sind.

Insgesamt liegen somit lediglich in 3 Studien potenziell geeignete Auswertungen zu MACE bzw. kardiovaskulären SUEs vor. Auf die weitere Betrachtung von unterschiedlich definierten Endpunkten zu MACE aus den Studien EAGLES/CATS und EVITA sowie dem Bericht über 0 kardiovaskuläre SUEs im Vareniclin-Arm sowie im Placeboarm der Studie Stein 2013 wird daher in der Nutzenbewertung verzichtet.

### **Reizungen im Mund- und Rachenraum**

Dieser Endpunkt war im Berichtsplan unabhängig von dem zu untersuchenden Wirkstoff als patientenrelevanter Endpunkt benannt worden. Da Vareniclin jedoch im Gegensatz zu Nicotin nicht oral über den Mund- und Rachenraum appliziert wird, sondern ausschließlich als Tablette eingenommen wird, stellen Reizungen im Mund- und Rachenraum bei Vareniclin kein relevantes UE dar und werden in der Nutzenbewertung für Fragestellung 3 nicht betrachtet.

#### **4.4.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

In den Auswertungen der vorliegenden Nutzenbewertung zu Vareniclin wurden insgesamt 20 Studien berücksichtigt. Hiervon wurden endpunktübergreifend 4 Studien aufgrund unklarer Angaben zur Randomisierung und / oder zur verdeckten Zuteilung (Allocation Concealment) mit einem hohen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse bewertet. Die übrigen 16 Studien wurden endpunktübergreifend mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse bewertet.

Beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial zeigt sich bei der dauerhaften Rauchfreiheit zu Monat 6 bzw. Monat 12, dass lediglich 8 bzw. 3 der insgesamt 20 Studien mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse bewertet wurden. Der häufigste Grund für ein hohes Verzerrungspotenzial war eine hohe oder unklare Anzahl von Studienabbrüchen zum Zeitpunkt Monat 6 bzw. Monat 12 (7 bzw. 9 Studien). Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der übrigen Studien war bereits endpunktübergreifend als hoch bewertet oder die Studien berichteten keine (geeigneten) Daten.

Die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtmortalität wurde in 7 Studien mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial bewertet. Bei den Ergebnissen von 7 Studien war das Verzerrungspotenzial aufgrund hoher Studienabbruchraten hoch, bei den Ergebnissen von 4 Studien wurde bereits endpunktübergreifend ein hohes Verzerrungspotenzial festgestellt. 2 Studien berichteten keine (verwertbaren) Daten.

Bei der Gesamtrate der SUEs weisen die Ergebnisse von 12 Studien ein niedriges Verzerrungspotenzial auf. Bei den Ergebnissen von 4 Studien war das Verzerrungspotenzial bereits endpunktübergreifend als hoch bewertet, weitere Ergebnisse von 3 Studien wurden aufgrund hoher Studienabbruchraten mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet. Zu 1 Studie wurden Daten berichtet, die nicht für die Nutzenbewertung geeignet waren. Bei den übrigen UE-Endpunkten liegen jeweils 5 oder 6 Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vor. Gründe für ein hohes Verzerrungspotenzial sind hier vor allem die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung sowie die hohen Studienabbruchraten.

Detaillierte Angaben zum endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial finden sich in Tabelle 49.



#### **4.4.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten**

##### **Mögliche Beleglage auf Basis der verfügbaren Daten**

Die Ableitung der Beleglage erfolgte zunächst für jeden Endpunkt separat gemäß der im Berichtsplan (siehe Abschnitte A2.3.3 und A2.3.6) sowie der in den Allgemeinen Methoden 6.1 des Instituts [60] beschriebenen Methodik. Wie in Abschnitt 4.4.3 und Tabelle 49 dargestellt, liegen endpunktspezifisch Studien mit hohem und niedrigem Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vor. Aus der Bewertung des Verzerrungspotenzials ergibt sich endpunktspezifisch eine mäßige bzw. hohe qualitative Ergebnissicherheit. Zunächst werden nur die Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit betrachtet. Die Aussagen zur Beleglage auf Basis der Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit kann durch Hinzunahme der Studien mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit nicht abgeschwächt, sondern allenfalls aufgewertet werden. Bei der Ableitung von Aussagen zur Beleglage gelten des Weiteren die in den Allgemeinen Methoden 6.1 des Instituts [60] im Detail beschriebenen Grundsätze.

Wie in Abschnitt 4.4.1 beschrieben wird für die Nutzenbewertung von Vareniclin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung bei Raucherinnen und Rauchern mit schwerer Tabakabhängigkeit die Gesamtpopulation der Studien herangezogen und für alle patientenrelevanten Endpunkte betrachtet. Da Subgruppenanalysen für das Merkmal Schwere der Tabakabhängigkeit nach FZTA-Trennwerten nur für den für die Nutzenbewertung maßgeblichen Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit vorliegen, sind Aussagen zum Nutzen bzw. Schaden von Vareniclin auf Grundlage der Gesamtpopulation für die übrigen Endpunkte mit einer höheren Unsicherheit behaftet. Durch diese Unsicherheit kann für diese Endpunkte nicht in gleichem Umfang geklärt werden, ob für Raucherinnen und Raucher mit schwerer Tabakabhängigkeit potenziell andere bzw. weitere Vor- oder Nachteile von Vareniclin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung vorliegen. Daher wird die Aussagesicherheit für alle Endpunkte mit Ausnahme der dauerhaften Rauchfreiheit herabgestuft. Insgesamt sind somit auf Basis der verfügbaren Informationen für den Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit maximal Belege, beispielsweise für einen höheren Nutzen, ableitbar. Für alle anderen Endpunkte sind dagegen maximal Hinweise ableitbar.

##### **Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden Subgruppenanalysen nach FTZA-Trennwerten angefordert, um eine etwaige Effektmodifikation durch die Schwere der Tabakabhängigkeit zu untersuchen. Da sich hierbei keine relevante Effektmodifikation gezeigt hat, wird die Gesamtpopulation für die Nutzenbewertung herangezogen (siehe Abschnitt 4.4.1).

Gemäß Berichtsplan waren zudem Subgruppenanalysen nach Alter (12 bis 17 Jahre / 18 bis 65 Jahre / > 65 Jahre), Geschlecht sowie nach psychischen Komorbiditäten vorgesehen. Subgruppenanalysen nach diesen Faktoren liegen in den Studien zu Vareniclin für die in der

Nutzenbewertung betrachteten Endpunkte in der Regel jedoch nicht vor. Lediglich in der Studie A3051139 liegen geeignete Auswertungen separat für Männer und Frauen für den Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12 vor. Jugendliche (Altersgruppe 12 bis 17 Jahre) sind von der Zulassung von Vareniclin nicht umfasst, in keine der Studien wurden Raucherinnen und Raucher unter 18 Jahren eingeschlossen. Das mittlere Alter der Raucherinnen und Raucher in den 20 berücksichtigten Studien beträgt zwischen 40 Jahren und 57 Jahren. In den Studien, zu denen entsprechende Daten vorliegen, befinden sich mindestens 82 % der Studienteilnehmenden in der Altersgruppe 18 bis 65 Jahre (siehe Abschnitt A3.2.2.1). Auf Basis der vorliegenden Daten ist eine Einschätzung zur Effektmodifikation durch das Merkmal Alter nicht möglich.

In den Studien waren die Anteile an Raucherinnen und Rauchern weitgehend ausgeglichen mit einer Tendenz zu mehr Rauchern als Raucherinnen. Lediglich in den Studien A3051045, A3051049 und A3051055 wurden deutlich mehr Männer als Frauen eingeschlossen (ca. 78 % bis 97 % Männer). Es zeigen sich keine systematischen Unterschiede in den Effekten für die betrachteten Endpunkte zwischen den Studien mit hohem Männeranteil und den übrigen Studien. In der Subgruppenanalyse der Studie A3051139 zeigt sich keine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Auf Basis der vorliegenden Daten ist die Prüfung einer Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht jedoch nicht abschließend möglich.

Raucherinnen und Raucher mit psychischen Komorbiditäten wurden in 1 von 2 Kohorten der Studie EAGLES/CATS eingeschlossen. In die Studie A3051122 wurden gemäß Einschlusskriterien Raucherinnen und Raucher mit Major Depression eingeschlossen. Für keinen der betrachteten Endpunkte zeigt sich ein systematischer Unterschied in den Effekten zwischen den Studien EAGLES/CATS und A3051122 und den übrigen Studien.

Zwar können Effektmodifikationen für die im Berichtsplan definierten Subgruppenmerkmale in der vorliegenden Datensituation nicht abschließend beurteilt werden, es liegen jedoch insgesamt keine Anzeichen vor, dass ein relevanter Effektunterschied zwischen den im Berichtsplan spezifizierten Subgruppen besteht. Die Ableitung der Nutzensaussage erfolgt daher auf Basis der Gesamtpopulation ohne Berücksichtigung von Subgruppenmerkmalen.

#### **4.4.4.1 Ergebnisse zur Gesamtmortalität**

Für den Endpunkt Gesamtmortalität wurden in 18 Studien Ergebnisse berichtet. Es wurde jeweils der längste berichtete Erhebungszeitraum für die Nutzenbewertung verwendet. Die Gesamtmortalität wurde in 16 Studien bis zum Studienende berichtet. In 2 Studien liegen lediglich Angaben bis Therapieende bzw. bis 30 Tage nach Therapieende vor. Insgesamt war die Gesamtmortalität niedrig. Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Abschnitt A3.3.2.2). Es

ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Vareniclin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung.

#### **4.4.4.2 Ergebnisse zur dauerhaften Rauchfreiheit zu Monat 6 und zu Monat 12**

Wie in Abschnitt 4.1 beschrieben wurden nur Studien in den Analysen berücksichtigt, die den Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6 und / oder Monat 12 berichtet haben. Geeignete Daten zur dauerhaften Rauchfreiheit zu Monat 6 liegen in 19 Studien vor. 13 der 20 Studien weisen eine längere Beobachtungsdauer auf, sodass hier Daten zur dauerhaften Rauchfreiheit zu Monat 12 vorliegen.

Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse zu Monat 6 war sowohl bei Betrachtung der Studien mit hoher als auch bei Betrachtung der Studien mit hoher und mäßiger Ergebnissicherheit aufgrund bedeutsamer Heterogenität nicht sinnvoll möglich. Daher erfolgte eine qualitative Zusammenfassung der Ergebnisse zur dauerhaften Rauchfreiheit zu Monat 6. Es zeigen sich deutlich konkludente Effekte zum Vorteil von Vareniclin bei Betrachtung der Studien mit hoher Ergebnissicherheit. Daraus ergibt sich für die dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6 ein Beleg für einen höheren Nutzen von Vareniclin im Vergleich zu Placebo (siehe Abschnitt A3.3.2.3).

Für die dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12 zeigt sich bei der Betrachtung der Studien mit hoher Ergebnissicherheit, dass der gemeinsame Effekt nicht informativ ist und mäßig konkludente Effekte vorliegen. Die Betrachtung der Studien mit hoher und mäßiger Ergebnissicherheit zeigt deutlich konkludente Effekte zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Vareniclin (siehe Abschnitt A3.3.2.4). Daraus ergibt sich für die dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12 ein Beleg für einen höheren Nutzen von Vareniclin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung.

#### **4.4.4.3 Ergebnisse zu SUEs**

Geeignete Daten zum Endpunkt SUEs liegen aus 19 Studien vor. Es wurde jeweils der längste berichtete Erhebungszeitraum für die Nutzenbewertung herangezogen. Angaben liegen in 7 Studien bis zum Studienende vor. In 12 Studien liegen Angaben bis kurz (7 bzw. 30 Tage) nach Therapieende vor. Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Abschnitt A3.3.2.5). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nicotin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung.

#### **4.4.4.4 Ergebnisse zu Abbruch wegen UEs**

Abbrüche wegen UEs wurden in 18 der 20 Studien berichtet. Es handelt sich dabei in allen Studien um Therapieabbrüche wegen UEs. Der Zeitraum der Endpunkterhebung entspricht der Behandlungsdauer, die in der Regel 12 Wochen betrug. Lediglich in der Studie Stein 2013

konnte bis zu 24 Wochen behandelt werden, sodass auch Therapieabbrüche wegen UEs für diesen Zeitraum berichtet wurden. Bei der Betrachtung der Ergebnisse der Studien mit hoher Ergebnissicherheit zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Betrachtung der Studien mit hoher und mäßiger Ergebnissicherheit zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Vareniclin (siehe Abschnitt A3.3.2.6). Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Vareniclin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung.

#### **4.4.4.5 Ergebnisse zu neuropsychiatrischen Nebenwirkungen**

In den 12 Studien, zu denen Studienberichte inklusive der ausführlichen Tabellen zu UEs vorliegen, waren geeignete Daten für die Nutzenbewertung verfügbar. Von den 8 Studien, zu denen keine Studienberichte vorliegen, berichteten lediglich die Studien ANRS144 Inter-ACTIV und Cinciripini 2018 neuropsychiatrische Nebenwirkungen in einer für die Nutzenbewertung geeigneten Form. Somit wurden in 70 % der Studien im betrachteten Studienpool geeignete Daten für die Nutzenbewertung berichtet. Es wurde jeweils der längste berichtete Erhebungszeitraum für die Nutzenbewertung herangezogen. In den meisten Fällen wurden neuropsychiatrische Nebenwirkungen lediglich bis kurz (7 bzw. 30 Tage) nach Behandlungsende berichtet.

Für die Nutzenbewertung wurden alle berichteten Ereignisse in der SOC psychiatrische Erkrankungen herangezogen. Diese umfasst unter anderem die PTs abnorme Träume, Schlafstörungen und Depression. Anhand der ausführlichen Tabellen zu SOCs und PTs in den Studienberichten ist ersichtlich, dass die häufigsten PTs in der SOC psychiatrische Erkrankungen Schlaflosigkeit und abnorme Träume waren. In der Studie ANRS144 Inter-ACTIV liegen keine Angaben zu den Details der Auswertung der psychiatrischen Nebenwirkungen vor. In der Studie Cinciripini 2018 waren Schlafstörungen, Reizbarkeit und abnorme Träume die häufigsten Ereignisse. Es bleibt unklar, ob es sich bei den häufig aufgetretenen PTs Schlafstörungen, Reizbarkeit und abnorme Träume um Nebenwirkungen oder Entzugserscheinungen handelt.

Bei der Betrachtung der Studien mit hoher Ergebnissicherheit zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Vareniclin (siehe Abschnitt A3.3.2.7). Es ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Vareniclin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung.

#### **4.4.4.6 Ergebnisse zu spezifischen UEs**

In den 12 Studien, zu denen Studienberichte inklusive der ausführlichen Tabellen zu UEs vorliegen, waren geeignete Daten für die Nutzenbewertung von Vareniclin gegenüber Placebo hinsichtlich aller betrachteten spezifischen UEs verfügbar. Von den 8 Studien, zu denen keine

Studienberichte vorliegen, wurden Juckreiz und Hautausschlag in keiner dieser Studien in geeigneter Form berichtet. Für Mundtrockenheit, Fatigue, Kopfschmerzen und Übelkeit wurden in bis zu 5 Studien ohne Studienbericht für die Nutzenbewertung geeignete Ergebnisse berichtet (siehe Tabelle 4). Es wurde jeweils der längste berichtete Erhebungszeitraum für die Nutzenbewertung herangezogen. In den meisten Fällen wurden spezifische UEs lediglich bis kurz (7 bzw. 30 Tage) nach Behandlungsende berichtet.

### **Ergebnisse zu Mundtrockenheit**

Für 13 der 20 betrachteten Studien (65 %) liegen Auswertungen für den Endpunkt Mundtrockenheit in einer für die Nutzenbewertung geeigneten Form vor. Abgesehen von der Studie Cinciripini 2018 wurden die Ergebnisse des Endpunkts lediglich bis kurz (7 bzw. 30 Tage) nach Behandlungsende berichtet. Für den Endpunkt Mundtrockenheit zeigt sich bei Betrachtung der Studien mit hoher Ergebnissicherheit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Betrachtung der Studien mit hoher und mäßiger Ergebnissicherheit zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Vareniclin (siehe Abschnitt A3.3.2.8). Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Vareniclin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung.

### **Ergebnisse zu Fatigue**

Für 16 der 20 betrachteten Studien (80 %) liegen für den Endpunkt Fatigue Daten in einer für die Nutzenbewertung geeigneten Form vor. Abgesehen von den Studien Cinciripini 2013 und Cinciripini 2018 wurden die Ergebnisse des Endpunkts lediglich bis bzw. bis kurz (7 bzw. 30 Tage) nach Therapieende berichtet. Für den Endpunkt Fatigue zeigt sich bei Betrachtung der Studien mit hoher Ergebnissicherheit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Vareniclin (siehe Abschnitt A3.3.2.9). Es ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Vareniclin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung.

### **Ergebnisse zu Kopfschmerzen**

Für 17 der 20 betrachteten Studien (85 %) liegen für den Endpunkt Kopfschmerzen Daten in einer für die Nutzenbewertung geeigneten Form vor. Abgesehen von den Studien Cinciripini 2013 und Cinciripini 2018 wurden die Ergebnisse des Endpunkts lediglich bis bzw. bis kurz (7 bzw. 30 Tage) nach Therapieende berichtet. Für den Endpunkt Kopfschmerzen zeigt sich bei Betrachtung der Studien mit hoher Ergebnissicherheit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Betrachtung der Studien mit hoher und mäßiger Ergebnissicherheit zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Vareniclin (siehe Abschnitt A3.3.2.10). Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Vareniclin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung.

### **Ergebnisse zu Übelkeit**

Für 16 der 20 betrachteten Studien (80 %) liegen für den Endpunkt Übelkeit Daten in einer für die Nutzenbewertung geeigneten Form vor. Abgesehen von den Studien Cinciripini 2013 und Cinciripini 2018 wurden die Ergebnisse des Endpunkts lediglich bis bzw. bis kurz nach Therapieende berichtet. Für den Endpunkt Übelkeit zeigt sich bei Betrachtung der Studien mit hoher Ergebnissicherheit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Vareniclin (siehe Abschnitt A3.3.2.11). Es ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Vareniclin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung.

### **Ergebnisse zu Juckreiz und Hautausschlag**

Für 12 der 20 betrachteten Studien (60 %) liegen für den Endpunkt Juckreiz und den Endpunkt Hautausschlag Daten in einer für die Nutzenbewertung geeigneten Form vor. Für beide Endpunkte zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Abschnitte A3.3.2.12 und A3.3.2.13). Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Vareniclin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung.

## **4.4.5 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse – Vareniclin**

### **Landkarte der Beleglage**

Die folgende Tabelle 5 zeigt die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 5: Landkarte der Beleglage für Vareniclin vs. keine medikamentöse Therapie in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

Endpunktkategorie Endpunkt	Vergleich	Vareniclin vs. keine medikamentöse Therapie
<b>Mortalität</b>		
Gesamt mortalität		↔
<b>Morbidität</b>		
dauerhafte Rauchfreiheit (zu Monat 6)		↑↑
dauerhafte Rauchfreiheit (zu Monat 12)		↑↑
weitere Morbiditätsendpunkte		–
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		–
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs		↔
Abbruch wegen UEs		↘
Kardiovaskuläre Nebenwirkungen		–
Neuropsychiatrische Nebenwirkungen		↓
Mundtrockenheit		↘
Fatigue		↓
Kopfschmerzen		↘
Übelkeit		↓
Juckreiz		↔
Hautausschlag		↔
Reizungen im Mund- und Rachenraum		– <sup>a</sup>
↑↑: Beleg für einen (höheren) Nutzen oder Beleg für einen geringeren Schaden von Vareniclin gegenüber keiner medikamentösen Therapie. ↓: Hinweis auf einen geringeren Nutzen oder Hinweis auf einen (höheren) Schaden von Vareniclin gegenüber keiner medikamentösen Therapie. ↘: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Anhaltspunkt für einen (höheren) Schaden von Vareniclin gegenüber keiner medikamentösen Therapie. ↔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis –: keine verwertbaren Daten berichtet a. Der Endpunkt ist für Vareniclin nicht relevant und wird daher für die Fragestellung 3 nicht weiter betrachtet. SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

### Bewertung des Umfangs unpublizierter Daten

Zu allen Studien, für die Studienberichte vorlagen, lagen zudem auch Vollpublikationen vor. Es gibt daher keine Hinweise auf relevante unpublizierte Daten für Fragestellung 3. Relevante Studien ohne berichtete Ergebnisse wurden für den Wirkstoff Vareniclin nicht identifiziert. Wie in Abschnitt 4.4.2 beschrieben wurden Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen

Lebensqualität nur unzureichend berichtet. Für die vorliegende Nutzenbewertung ergibt sich insgesamt jedoch keine Einschränkung der Aussagesicherheit aufgrund unpublizierter Daten.

### **Nutzen-Schaden-Abwägung**

Aus der Betrachtung des Endpunkts dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6 und zu Monat 12 in der Gesamtpopulation der Studien ergibt sich ein Beleg für einen höheren Nutzen von Vareniclin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung. Die Betrachtung der Endpunkte zu Nebenwirkungen ergibt Hinweise bzw. Anhaltspunkte für einen höheren Schaden von Vareniclin gegenüber keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung in den Endpunkten Abbruch wegen UEs, neuropsychiatrische Nebenwirkungen, Mundtrockenheit, Fatigue, Kopfschmerzen und Übelkeit. Die Ergebnisse der Endpunkte zu Nebenwirkungen wurden in der Regel für einen kürzeren Zeitraum – meist über den Verlauf der Behandlungsdauer bzw. kurz darüber hinaus – berichtet als die Ergebnisse des Endpunkts dauerhafte Rauchfreiheit und decken somit nicht den gesamten Studienverlauf ab. In der vorliegenden Indikation sind UEs und Entzugserscheinungen nicht klar voneinander abzugrenzen, sodass potenziell auch Entzugserscheinungen in die Auswertung der hier betrachteten UEs eingegangen sind. Dies ist insbesondere bei neuropsychiatrischen Nebenwirkungen wie Schlafstörungen, abnormen Träumen und Reizbarkeit zu vermuten. Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Endpunkten Gesamtmortalität und SUEs. Der höhere Schaden von Vareniclin in einigen Endpunkten zu Nebenwirkungen stellt den Nutzen in dem für die Nutzenbewertung maßgeblichen Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit insgesamt nicht infrage.

Es lagen nicht zu allen Endpunkten geeignete Daten für die Bewertung vor. Von einem fazitrelevanten Einfluss dieser fehlenden Daten wird jedoch nicht ausgegangen.

Zusammenfassend ergibt sich ein Beleg für einen höheren Nutzen von Vareniclin gegenüber keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung bei Raucherinnen und Rauchern mit schwerer Tabakabhängigkeit.

## **4.5 Nicotin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung (Fragestellung 4)**

### **4.5.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien**

Für den Wirkstoff Nicotin wurden 100 relevante Studien identifiziert (siehe Abschnitt A3.1.3). In 43 Studien wurde der Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit in der für die Nutzenbewertung geeigneten Operationalisierung berichtet. Nur diese Studien werden in den folgenden Auswertungen berücksichtigt (siehe Abschnitt 4.1). Bei 24 der 43 Studien handelt es sich um Herstellerstudien, zu denen Studienberichte vorliegen. Bei den übrigen 19 Studien handelt es sich um Studien, zu denen keine Studienberichte, aber Vollpublikationen verfügbar waren.



Diese Studien werden im Folgenden als IITs bezeichnet. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass auch bei einzelnen dieser Studien pUs Studiensponsoren waren.

Bei allen 43 Studien handelt es sich um RCTs, in denen verschiedene Darreichungsformen von Nicotin bzw. eine Kombination aus einem transdermalen Pflaster und einer weiteren Darreichungsform untersucht wurden. Die Mehrzahl der Studien war placebokontrolliert. In 3 IITs wurde eine Kombination aus Nicotin und einer nicht medikamentösen Therapie gegen eine alleinige nicht medikamentöse Therapie in einem offenen (Pirie 1992 [61], Prapavessis 2007 [62]) bzw. einfach verblindeten (Harackiewicz 1988 [63]) Studiendesign verglichen. Die Anwendung der verschiedenen Nicotin-Präparate erfolgte weitgehend gemäß der jeweiligen Fachinformation. In Abhängigkeit von der untersuchten Darreichungsform betrug die Behandlungsdauer je nach Studie mindestens 6 Wochen bis zu maximal 18 Monaten. Die Studiendauer betrug zwischen 6 Monaten und 24 Monaten. Die Herstellerstudien wurden in einem Zeitraum zwischen 1989 und 2016 durchgeführt. Angaben zum Zeitraum der Studiendurchführung liegen nicht zu allen IITs vor. Diejenigen IITs, zu denen Angaben vorliegen, wurden zwischen 1981 und 2017 durchgeführt. Die Studien wurden überwiegend in Europa und / oder den USA durchgeführt. Jeweils 1 Studie wurde ausschließlich in Asien (CHN-Nicotine Mint Lozenge-002 [64]) und Afrika (Abdelghany 2022 [65]) durchgeführt. Das primäre Ziel der Behandlung war in der überwiegenden Mehrheit der Studien das Erreichen einer Rauchfreiheit. In 7 Studien war das primäre Studienziel dagegen lediglich eine Rauchreduktion.

In die Studien wurden in der Regel erwachsene Raucherinnen und Raucher ohne schwere Vorerkrankungen eingeschlossen. Lediglich die Studie Joseph 1996 [66] untersuchte Raucherinnen und Raucher ab 45 Jahren mit  $\geq 1$  kardio- oder zerebrovaskulärer Erkrankung. In die Studie EAGLES/CATS [27,28] wurden Raucherinnen und Raucher mit stabiler psychiatrischer Erkrankung in 1 der 2 Kohorten eingeschlossen. In die Studie Hughes 2003 [67] wurden Raucherinnen und Raucher eingeschlossen, die eine Alkoholabhängigkeit in der Vergangenheit aufwiesen, und in die Studie Stein 2013 [31] wurden Raucherinnen und Raucher in Methadonbehandlung eingeschlossen. In den meisten Studien, zu denen entsprechende Angaben vorliegen, hatte die Mehrheit der eingeschlossenen Raucherinnen und Raucher bereits mindestens 1 Abstinenzversuch unternommen. Ob diese Abstinenzversuche mit medikamentöser Unterstützung erfolgten, ist unklar.

Weitere Angaben zu den einzelnen Studien sowie zur Charakterisierung der Studienpopulationen finden sich in Abschnitt A3.2.3.

## **Schwere der Tabakabhängigkeit der Raucherinnen und Raucher in den eingeschlossenen Studien und Begründung für die Betrachtung der Gesamtpopulation**

Gemäß dem Auftrag des G-BA sind nur Raucherinnen und Raucher mit schwerer Tabakabhängigkeit gemäß Schweregradeinteilung des FTZA oder analog von der hier vorliegenden Fragestellung umfasst. Studien, die ausschließlich Raucherinnen und Raucher mit schwerer Tabakabhängigkeit untersuchten, existieren nicht in relevantem Umfang. In den eingeschlossenen Studien liegen somit potenziell Mischpopulationen aus Raucherinnen und Rauchern mit geringer bis schwerer Tabakabhängigkeit vor. Im Folgenden werden die Studienpopulationen hinsichtlich des Merkmals Schwere der Tabakabhängigkeit charakterisiert. Im Anschluss wird die Berücksichtigung der Gesamtpopulation für die Nutzenbewertung begründet.

Angaben zum Schweregrad der Tabakabhängigkeit beruhen je nach Studie auf dem FTZA oder dem FTQ. Der Mittelwert des FTZA bzw. FTQ lag in den eingeschlossenen Studienpopulationen zwischen 3,7 und 7,8. Ein FTZA- oder FTQ-Wert  $< 4$  (entsprechend einer geringen bis mittleren Tabakabhängigkeit) traf dabei in den Herstellerstudien auf 0 % bis maximal 26 % (NICLIB-9142-001) der Raucherinnen und Raucher zu (siehe Tabelle 32). Angaben zum Anteil der Raucherinnen und Rauchern mit einem FTZA- bzw. FTQ-Wert  $< 4$  fehlen mit Ausnahme der Studie Abdelghany 2022 in den IITs (siehe Tabelle 35). In der Studie Abdelghany 2022 wies keiner der eingeschlossenen Raucherinnen und Raucher einen FTZA-Wert  $< 4$  auf. In 5 IITs wurden keinerlei Angaben zum Schweregrad der Tabakabhängigkeit nach FTZA oder FTQ berichtet. Für die Studien Hjalmarson 1984 [68], Pirie 1992 und Harackiewicz 1988 liegen Angaben zur durchschnittlichen Anzahl gerauchter Zigaretten pro Tag vor. In die Studie Hjalmarson 1984 eingeschlossene Raucherinnen und Raucher gaben zu Studienbeginn an, durchschnittlich etwa 24 Zigaretten pro Tag zu rauchen. In der Studie Pirie 1992 lag dieser Wert bei etwa 26 Zigaretten und in der Studie Harackiewicz 1988 bei 27 Zigaretten. Für die beiden übrigen Studien (Prapavessis 2007, Wong 1999 [69]) fehlen Angaben zur durchschnittlichen Zahl gerauchter Zigaretten pro Tag, allerdings war in beiden Studien tägliches Rauchen von mindestens 10 Zigaretten ein Einschlusskriterium. Die betrachteten Studienpopulationen beinhalten somit überwiegend Raucherinnen und Raucher mit mittlerer bis starker Tabakabhängigkeit. Die eingeschlossenen Studien bilden daher eine breitere als die von der Fragestellung des G-BA umfasste Population ab und können nicht ohne Weiteres zur Nutzenbewertung herangezogen werden.

Um zu untersuchen, ob die eingeschlossenen Studien trotzdem eine Aussage über den Nutzen von Nicotin bei Raucherinnen und Rauchern mit schwerer Tabakabhängigkeit auf Basis der Gesamtpopulation ermöglichen, wurden Subgruppenanalysen nach FTZA- bzw. FTQ-Trennwerten für den maßgeblichen Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit für die Herstellerstudien von den pUs angefordert (siehe Abschnitt A3.3.5.2). Dabei zeigt sich für keinen der angeforderten FTZA- bzw. FTQ-Trennwerte (4, 5 und 6) eine Effektmodifikation für

den Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6 oder Monat 12. Es ist somit für die vorliegende Nutzenbewertung hinreichend sichergestellt, dass die Schwere der Tabakabhängigkeit keinen relevanten Einfluss auf den Effekt von Nicotin auf den maßgeblichen Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit hat. Daher wird die Gesamtpopulation der Studien für die Nutzenbewertung von Nicotin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung bei Raucherinnen und Rauchern mit schwerer Tabakabhängigkeit herangezogen und für alle Endpunkte betrachtet. Zur Kritischen Reflexion dieses Vorgehens siehe auch Abschnitt A4.2.

#### **4.5.2 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte**

Aus 43 Studien wurden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert. Tabelle 6 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu patientenrelevanten Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 6: Matrix der relevanten Endpunkte – Nicotin (mehreseitige Tabelle)

Studie	Endpunkte															
	Mortalität	Morbidität			LQ	Nebenwirkungen										
	Gesamtmortalität <sup>a</sup>	Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6	Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12	Weitere Morbiditätsendpunkte	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs <sup>a</sup>	Abbruch wegen UEs <sup>b</sup>	Kardiovaskuläre Nebenwirkungen <sup>a</sup>	Neuropsychiatrische Nebenwirkungen <sup>a</sup>	Mundtrockenheit <sup>a</sup>	Fatigue <sup>a</sup>	Kopfschmerzen <sup>a</sup>	Übelkeit <sup>a</sup>	Juckreiz <sup>a</sup>	Hautausschlag <sup>a</sup>	Reizungen im Mund- und Rachenraum <sup>a</sup>
94NNBT011	–	•	•	–	–	•	• <sup>c</sup>	O <sup>d</sup>	( )	•	•	•	•	•	•	O <sup>e</sup>
94NNBT012	–	•	•	–	–	•	• <sup>c</sup>	•	( )	•	•	•	•	•	•	•
96-NNIN-016	•	•	•	O <sup>d</sup>	O <sup>d</sup>	•	• <sup>c</sup>	O <sup>d</sup>	( )	•	•	•	•	•	•	•
980-CHC-1013-028	•	•	•	O <sup>d</sup>	–	•	•	O <sup>d</sup>	( )	•	•	•	•	•	•	•
980-CHC-9021-013	O <sup>f</sup>	•	•	O <sup>d</sup>	O <sup>d</sup>	•	• <sup>c</sup>	O <sup>d</sup>	( )	•	•	•	•	•	• <sup>g</sup>	•
98-NNCG-014	O <sup>h</sup>	•	•	O <sup>d</sup>	O <sup>d</sup>	O <sup>i</sup>	• <sup>c</sup>	O <sup>d</sup>	( )	•	•	•	•	•	•	•
98-NNCG-017	•	•	•	O <sup>d</sup>	O <sup>d</sup>	•	• <sup>c</sup>	O <sup>d</sup>	( )	O <sup>d</sup>	O <sup>d</sup>	O <sup>d</sup>	O <sup>d</sup>	O <sup>d</sup>	O <sup>d</sup>	O <sup>d</sup>
98-NNIN-027	•	•	•	O <sup>d</sup>	O <sup>d</sup>	•	• <sup>c</sup>	O <sup>d</sup>	( )	•	•	•	•	•	•	•
EAGLES / CATS	•	•	•	O <sup>d</sup>	–	•	•	•	( )	•	•	•	•	•	•	•
A6431111	•	•	•	–	–	•	•	•	( )	•	•	•	•	•	•	•
NICLIB-9142-001	•	•	–	–	–	•	• <sup>c</sup>	O <sup>d</sup>	( )	O <sup>d</sup>	O <sup>d</sup>	O <sup>d</sup>	O <sup>d</sup>	O <sup>d</sup>	O <sup>d</sup>	O <sup>d</sup>
NICTDP3038	•	•	–	–	–	•	• <sup>c</sup>	O <sup>d</sup>	( )	•	•	•	•	•	•	•
T89NT01	–	•	•	–	–	X	• <sup>c</sup>	–	( )	•	•	•	•	•	• <sup>j</sup>	•
T89NT07	–	•	•	–	–	X	• <sup>c</sup>	–	( )	O <sup>d</sup>	O <sup>d</sup>	O <sup>d</sup>	O <sup>d</sup>	O <sup>d</sup>	O <sup>d</sup>	O <sup>d</sup>
T90NI01	–	•	•	O <sup>d</sup>	–	•	• <sup>c</sup>	O <sup>d</sup>	( )	•	•	•	•	•	•	•

Tabelle 6: Matrix der relevanten Endpunkte – Nicotin (mehreseitige Tabelle)

Studie	Endpunkte															
	Mortalität	Morbidität			LQ	Nebenwirkungen										
	Gesamtmortalität <sup>a</sup>	Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6	Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12	Weitere Morbiditätsendpunkte	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs <sup>a</sup>	Abbruch wegen UEs <sup>b</sup>	Kardiovaskuläre Nebenwirkungen <sup>a</sup>	Neuropsychiatrische Nebenwirkungen <sup>a</sup>	Mundtrockenheit <sup>a</sup>	Fatigue <sup>a</sup>	Kopfschmerzen <sup>a</sup>	Übelkeit <sup>a</sup>	Juckreiz <sup>a</sup>	Hautausschlag <sup>a</sup>	Reizungen im Mund- und Rachenraum <sup>a</sup>
T90NI02	●	●	●	–	–	●	● <sup>c</sup>	O <sup>d</sup>	( )	●	●	●	●	●	●	●
T90NI03	–	●	●	–	–	●	● <sup>c</sup>	O <sup>d</sup>	( )	●	●	●	●	●	●	●
T91NI04	–	●	●	–	–	●	●	●	( )	●	●	●	●	●	●	●
T91NT08	–	●	●	–	–	●	●	O <sup>d</sup>	( )	O <sup>d</sup>	O <sup>d</sup>	O <sup>d</sup>	O <sup>d</sup>	O <sup>d</sup>	O <sup>d</sup>	O <sup>d</sup>
T92NNIN002	–	●	●	–	–	●	● <sup>c</sup>	O <sup>d</sup>	( )	●	●	●	●	●	●	●
T92NNIN003	–	●	●	–	–	●	● <sup>c</sup>	O <sup>d</sup>	( )	●	●	●	●	●	●	●
T93NNPA004	●	●	●	x	–	●	●	O <sup>d</sup>	( )	O <sup>d</sup>	O <sup>d</sup>	O <sup>d</sup>	O <sup>d</sup>	O <sup>d</sup>	O <sup>d</sup>	O <sup>d</sup>
CHN-Nicotine Mint Lozenge-002	●	●	–	–	–	●	●	O <sup>d</sup>	( )	●	●	●	●	●	●	●
S1420015	●	●	–	–	–	●	● <sup>c</sup>	●	( )	●	●	●	●	●	●	●
Abdelghany 2022	●	●	–	–	–	●	–	●	( )	–	–	O <sup>k</sup>	–	–	–	–
Bolliger 2000	–	–	●	–	x	O <sup>l</sup>	● <sup>c</sup>	–	( )	–	–	–	● <sup>m</sup>	–	–	●
Daughton 1998	–	●	●	–	–	–	–	–	( )	–	–	–	–	–	–	–
Garvey 2000	–	–	●	O <sup>d</sup>	–	–	● <sup>c</sup>	–	( )	–	–	–	O <sup>n</sup>	–	–	–
Gourlay 1995	–	●	–	–	–	–	O <sup>o</sup>	–	( )	–	–	O <sup>o</sup>	O <sup>o</sup>	–	–	–
Harackiewicz 1988	–	●	●	–	–	–	–	–	( )	–	–	O <sup>p</sup>	O <sup>p</sup>	–	–	–

Tabelle 6: Matrix der relevanten Endpunkte – Nicotin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Endpunkte															
	Mortalität	Morbidität			LQ	Nebenwirkungen										
	Gesamtmortalität <sup>a</sup>	Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6	Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12	Weitere Morbiditätseindpunkte	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs <sup>a</sup>	Abbruch wegen UEs <sup>b</sup>	Kardiovaskuläre Nebenwirkungen <sup>a</sup>	Neuropsychiatrische Nebenwirkungen <sup>a</sup>	Mundtrockenheit <sup>a</sup>	Fatigue <sup>a</sup>	Kopfschmerzen <sup>a</sup>	Übelkeit <sup>a</sup>	Juckreiz <sup>a</sup>	Hautausschlag <sup>a</sup>	Reizungen im Mund- und Rachenraum <sup>a</sup>
Hjalmarson 1984	●	●	●	-	-	●	-	●	( )	-	-	-	-	-	-	●
Hughes 1989	-	-	●	-	-	-	● <sup>c</sup>	-	( )	-	-	-	●	-	-	-
Hughes 1990	-	●	-	-	-	-	-	-	( )	-	-	-	O <sup>d</sup>	-	-	-
Hughes 2003	●	●	-	O <sup>d</sup>	-	●	● <sup>c</sup>	●	( )	-	-	-	-	-	-	-
Jensen 1990	-	●	●	-	-	-	-	-	( )	-	-	-	-	-	-	O <sup>r</sup>
Jorenby 1999	-	O <sup>s</sup>	●	O <sup>d</sup>	-	●	●	●	( )	●	-	●	●	-	-	-
Joseph 1996	●	●	-	-	-	O <sup>t</sup>	-	O <sup>d</sup>	( )	O <sup>u</sup>	-	-	-	-	-	-
Pirie 1992	-	●	●	-	-	-	-	-	( )	-	-	-	-	-	-	-
Prapavessis 2007	-	-	●	O <sup>d</sup>	-	-	-	-	( )	-	-	-	-	-	-	-
Shiffman 2002	●	●	●	-	-	●	●	-	( )	-	-	●	●	-	-	-
Stein 2013	●	●	-	-	-	●	●	●	( )	O <sup>v</sup>	-	O <sup>v</sup>	O <sup>v</sup>	-	O <sup>v</sup>	-
Tonnesen 2012	●	●	●	-	-	●	●	-	( )	O <sup>d</sup>	-	O <sup>d</sup>	O <sup>d</sup>	-	-	O <sup>d</sup>
Wong 1999	-	●	-	-	-	●	●	●	( )	-	-	O <sup>w</sup>	-	-	-	-

Tabelle 6: Matrix der relevanten Endpunkte – Nicotin (mehreseitige Tabelle)

Studie	Endpunkte															
	Mortalität	Morbidität			LQ	Nebenwirkungen										
	Gesamtmortalität <sup>a</sup>	Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6	Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12	Weitere Morbiditätsendpunkte	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs <sup>a</sup>	Abbruch wegen UEs <sup>b</sup>	Kardiovaskuläre Nebenwirkungen <sup>a</sup>	Neuropsychiatrische Nebenwirkungen <sup>a</sup>	Mundtrockenheit <sup>a</sup>	Fatigue <sup>a</sup>	Kopfschmerzen <sup>a</sup>	Übelkeit <sup>a</sup>	Juckreiz <sup>a</sup>	Hautausschlag <sup>a</sup>	Reizungen im Mund- und Rachenraum <sup>a</sup>
<p>●: Daten wurden berichtet und waren geeignet.                      ○: Daten wurden berichtet, aber waren nicht für die Nutzenbewertung geeignet.                      x: Daten wurden trotz geplanter Erhebung nicht berichtet.                      –: Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben) / Der Endpunkt wurde nicht erhoben.                      ( ): Endpunkt für Nicotin nicht relevant. Daher wird der Endpunkt für die Fragestellung 4 nicht weiter betrachtet.                      a. Es wird jeweils der längste berichtete Zeitraum betrachtet.                      b. Therapieabbruch wegen UEs; Abweichungen sind an entsprechender Stelle markiert.                      c. Es ist unklar, ob sich die Angabe auf den Therapieabbruch oder auf den Studienabbruch bezieht.                      d. zur Begründung siehe folgende Textabschnitte                      e. Angaben zu Reizungen im Mund- und Rachenraum liegen getrennt für die Behandlungswochen 1+2, 3+4 und 5+6 vor. Eine Zusammenfassung der Angaben ist nicht sinnvoll möglich.                      f. In der Studie sind 2 Todesfälle aufgetreten, es wurde aber nicht berichtet, in welchen Armen diese aufgetreten sind.                      g. Angaben liegen nur für das PT „erithematöser Hautausschlag“ vor.                      h. In der Studie ist 1 Todesfall aufgetreten, es wurde aber nicht berichtet, in welchem Arm dieser aufgetreten ist.                      i. In der Studie sind bei 8 Raucherinnen und Rauchern SUEs aufgetreten, es wurde aber nicht berichtet, in welchen Armen diese aufgetreten sind.                      j. Angaben liegen nur für das PT „Ausschlag papulös“ vor.                      k. Es wurde der p-Wert zum Vergleich von Nicotin vs. Placebo berichtet. Im Nicotin-Arm traten keine Ereignisse auf, Angaben zu Raucherinnen und Rauchern mit Ereignis im Placeboarm liegen jedoch nicht vor.                      l. In der Studie sind insgesamt 53 SUEs aufgetreten, es wurde aber nicht berichtet, in welchen Armen diese aufgetreten sind.                      m. Angaben liegen nur für „Übelkeit oder Übelkeit / Erbrechen“ vor.                      n. Berichtet wurde lediglich eine zusammenfassende Auswertung der häufigen aufgetretenen UEs (u. a. Übelkeit).</p>																

Tabelle 6: Matrix der relevanten Endpunkte – Nicotin (mehreseitige Tabelle)

Studie	Endpunkte															
	Mortalität	Morbidität			LQ	Nebenwirkungen										
	Gesamt mortalität <sup>a</sup>	Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6	Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12	Weitere Morbiditätsendpunkte	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs <sup>a</sup>	Abbruch wegen UEs <sup>b</sup>	Kardiovaskuläre Nebenwirkungen <sup>a</sup>	Neuropsychiatrische Nebenwirkungen <sup>a</sup>	Mundtrockenheit <sup>a</sup>	Fatigue <sup>a</sup>	Kopfschmerzen <sup>a</sup>	Übelkeit <sup>a</sup>	Juckreiz <sup>a</sup>	Hautausschlag <sup>a</sup>	Reizungen im Mund- und Rachenraum <sup>a</sup>
<p>o. Angaben zu UEs liegen nur zu 179 von 315 Raucherinnen und Rauchern im Nicotin-Arm sowie zu 143 von 314 Raucherinnen und Rauchern im Placeboarm vor.</p> <p>p. Es wurden nur Daten für den Selbsthilfe-Arm und den Kontroll-Arm kombiniert berichtet. Der relevante Vergleichsarm für die Nutzenbewertung ist der Selbsthilfe-Arm. Es liegen daher keine geeigneten Daten vor.</p> <p>q. Es wurde nur für die erste Woche nach Einstellen des Rauchens berichtet.</p> <p>r. Es wurde der p-Wert zum Vergleich von Nicotinkaugummi vs. normalen Kaugummi berichtet. Angaben zur Anzahl an Raucherinnen und Rauchern mit Ereignis liegen jedoch nicht vor.</p> <p>s. Es wurden keine Werte berichtet. Die Werte lassen sich nicht mit ausreichender Genauigkeit aus der in der Publikation dargestellten Abbildung ableiten.</p> <p>t. Berichtet wurde eine a priori definierte Auswahl von SUEs. Es kann daher nicht davon ausgegangen werden, dass SUEs vollständig berichtet wurden.</p> <p>u. Berichtet wurde lediglich eine zusammenfassende Auswertung der Ereignisse Schwindel, Mundtrockenheit, Schwitzen, Unwohlsein und grippeähnliche Symptome, sofern diese vom Prüfarzt als schwer beurteilt wurden. Eine getrennte Auswertung einzelner UEs unabhängig vom Schweregrad erfolgte nicht.</p> <p>v. Es werden lediglich UEs berichtet, die vom Prüfarzt als mittelschwer oder schwer beurteilt wurden. Für die betrachteten Nebenwirkungen werden alle Ausprägungen, auch leichte, als relevant angesehen. Diese wurden jedoch in den vorliegenden Auswertungen nicht berücksichtigt.</p> <p>w. Es liegen nur Angaben zum Placeboarm vor, Angaben zu Raucherinnen und Rauchern mit Ereignis im Nicotinarm liegen nicht vor.</p> <p>LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; PT: bevorzugter Begriff; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>																



### **Weitere Morbiditätsendpunkte**

Ergebnisse zu weiteren Morbiditätsendpunkten liegen für 12 Studien vor. In 6 Herstellerstudien wurden mit dem Rauchen assoziierte Symptome (u. a. Husten, Phlegma, Veränderung des Geruchs- und Geschmackssinns, Kurzatmigkeit) abgefragt. In der Studie EAGLES/CATS wurden mehrere Instrumente zur Analyse von psychiatrischen Symptomen wie Angst, Depression oder Suizidgefährdung eingesetzt. In der Studie T90NI01 [70] sowie der Studie Garvey 2000 [71] wurde zur Erfassung von Stimmungszuständen das Instrument Profile of Mood States (POMS) verwendet. In der Studie Hughes 2003 [67], in die Raucherinnen und Raucher mit früherer Alkoholabhängigkeit eingeschlossen wurden, wurde das alkoholbezogene Suchtverlangen mittels visueller Analogskalen erfasst. Zur Erfassung der emotionalen Befindlichkeit wurde in der Studie Jorenby 1999 [72], in die u. a. Raucherinnen und Raucher mit Depression in der Vergangenheit eingeschlossen wurden, die Positive and Negative Affect Schedule (PANAS) eingesetzt. Des Weiteren wurden in der Studie Prapavessis 2007 verschiedene psychologische Variablen abgefragt. Insgesamt liegen im Studienpool zu Nicotin nur wenige Daten zu weiteren Morbiditätsendpunkten vor. Es wird nicht davon ausgegangen, dass die Bewertung dieser limitierten Daten einen relevanten Einfluss auf das Fazit der Nutzenbewertung hätte. Weitere Morbiditätsendpunkte werden in der vorliegenden Nutzenbewertung zu Nicotin daher nicht weiter betrachtet.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in 3 Herstellerstudien mittels der ursprünglichen Version des Short Form-36 Health Survey (SF-36) erhoben sowie in 2 Herstellerstudien mittels des SCQoL. Zudem sollte in der Studie Bolliger 2000 [73] gemäß Angaben in der Publikation die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des SF-36 erhoben werden. Es wurden jedoch keine Ergebnisse berichtet. Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden somit lediglich in einzelnen Studien des Studienpools eingesetzt. Es wird nicht davon ausgegangen, dass die Bewertung dieser limitierten Daten einen relevanten Einfluss auf das Fazit der Nutzenbewertung hätte. Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wird daher in der vorliegenden Nutzenbewertung zu Nicotin nicht weiter betrachtet.

### **Nebenwirkungen**

#### ***Kardiovaskuläre Nebenwirkungen***

Um die Patientenrelevanz des Endpunkts kardiovaskuläre Nebenwirkungen zu gewährleisten, wurde dieser definiert als MACE oder kardiovaskuläre SUEs (z. B. operationalisiert als SUEs in der SOC Herzerkrankungen).

Angaben zu SUEs in der SOC Herzerkrankungen oder eine vergleichbare Angabe (z. B. kardiovaskuläre Erkrankungen gemäß Klassifikationssystem der World Health Organization [WHO]) liegen für 10 der 43 Studien vor. Zudem wurden, wie bereits in Abschnitt 4.4.2

beschrieben, MACE in der Studie EAGLES/CATS berichtet. Die in der Studie EAGLES/CATS verwendete Definition MACE+ wird als hinreichend ähnlich zu einer Auswertung der kardiovaskulären SUEs angesehen, sodass diese beiden Operationalisierungen in der vorliegenden Nutzenbewertung gemeinsam betrachtet werden. Geeignete Daten für den Endpunkt kardiovaskuläre Nebenwirkungen liegen somit für insgesamt 11 Studien vor. Mit Ausnahme der Studie Joseph 1996 wurden kardiovaskuläre SUEs in den übrigen Studien entweder nicht berichtet oder es liegen lediglich Listen zu SUEs mit individuellen Details zu jedem SUE vor, nicht jedoch Auswertungen zur Anzahl Raucherinnen und Raucher mit SUEs in der SOC Herzerkrankungen oder einer vergleichbaren Operationalisierung. Auf eine Extraktion der kardiovaskulären Nebenwirkungen aus den Listen zu SUEs wurde verzichtet. In der Studie Joseph 1996 wurden Ergebnisse zu einer a priori definierten Auswahl verschiedener kardiovaskulärer SUEs und Tod berichtet. Eine vollständige Auswertung aller kardiovaskulären SUEs ohne Berücksichtigung von nicht kardiovaskulären Todesfällen liegt nicht vor. Für die Studie Joseph 1996 liegen somit keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.

### ***Neuropsychiatrische Nebenwirkungen***

Neuropsychiatrische Nebenwirkungen wurden laut Fachinformation vor allem unter einer Therapie mit Vareniclin (siehe Abschnitt 4.4) beobachtet. Es ist nicht zu erwarten, dass neuropsychiatrische Nebenwirkungen unter einer Therapie mit Nicotin in relevantem Umfang auftreten. Neuropsychiatrische Nebenwirkungen sind daher für Fragestellung 4 nicht relevant und werden in den folgenden Auswertungen nicht weiter betrachtet.

### ***Weitere spezifische UEs***

Vollständige Angaben zu allen in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachteten spezifischen UEs liegen für 18 der 43 Studien vor. Für die Studie 94NNBT011 [74] fehlen geeignete Daten lediglich zum Endpunkt Reizungen im Mund- und Rachenraum. Für weitere 5 Studien liegen Angaben nur zu einzelnen spezifischen UEs vor.

Angaben zu spezifischen UEs liegen für die Studie 98-NNCG-017 [75] nur bezüglich der Häufigkeit der aufgetretenen Ereignisse vor, nicht jedoch zur Anzahl der Raucherinnen und Raucher mit Ereignis. In der Studie NICLIB-9142-001 [76] wurden Ereignisse, für die ein kausaler Zusammenhang mit der Behandlung vermutet wurde, getrennt von Ereignissen, für die ein solcher Zusammenhang nicht vermutet wurde, berichtet. Für die Studie T89NT07 [77] liegen lediglich getrennte Angaben zu spezifischen Nebenwirkungen, für die ein Kausalzusammenhang mit der Behandlung vermutet wurde, Entzugssymptomen und interkurrenten Erkrankungen vor. Eine zusammenfassende Auswertung aller aufgetretenen spezifischen UEs, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Behandlung bestand, fehlt in beiden Studien. Ebenfalls fehlt eine zusammenfassende Auswertung aller spezifischen UEs in den Studien T91NT08 [78], T93NNPA004 [79] und Tonnesen 2012 [80]. Angaben zu UEs wurden in der Studie T91NT08 getrennt nach Entzugssymptomen,

systemischen UEs, lokalen UEs, interkurrenten Erkrankungen sowie weiteren, den zuvor genannten Kategorien nicht zuordenbaren UEs dargestellt. Für die Studie T93NNPA004 liegen Angaben zu spezifischen UEs für den Zeitraum der ersten 8 Wochen der Behandlung vor. Eine Behandlung mit Nicotin war jedoch in der Studie je nach Behandlungsarm für 12 Wochen oder 26 Wochen geplant. Zudem erfolgte in der Studie eine separate Darstellung von Ereignissen, die während der Follow-up-Periode auftraten. In der Studie Tonnesen 2012 wurden ausschließlich spezifische Nebenwirkungen mit einem vermuteten Kausalzusammenhang mit der Behandlung berichtet. Für weitere 13 Studien wurden keine Daten berichtet oder die zu einzelnen spezifischen UEs berichteten Daten waren für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Insgesamt liegen daher für 19 Studien keine (geeigneten) Daten zu spezifischen UEs vor.

#### **4.5.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

In den Auswertungen für die vorliegende Nutzenbewertung zu Nicotin wurden insgesamt 43 Studien berücksichtigt. Endpunktübergreifend wurden die Ergebnisse von 23 Studien mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet, da die Angaben zur Randomisierung und / oder zur verdeckten Zuteilung (Allocation Concealment) unklar waren, die Ergebnisse der übrigen 20 Studien wurden endpunktübergreifend mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial bewertet.

Beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial zeigt sich bei der dauerhaften Rauchfreiheit zu Monat 6 bzw. Monat 12, dass lediglich 6 bzw. 4 der insgesamt 43 Studien mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse bewertet wurden. In 14 (zu Monat 6) bzw. 11 (zu Monat 12) Studien war die Anzahl der Studienabbrecher zum jeweiligen Zeitpunkt sehr hoch oder wurde nicht berichtet (siehe Abschnitt 4.5.4.2), was zu einem hohen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse führt. In 5 (zu Monat 6) bzw. 11 Studien (zu Monat 12) wurden keine (geeigneten) Daten berichtet oder der Endpunkt wurde nicht erhoben. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der übrigen 18 bzw. 17 Studien wurde bereits endpunktübergreifend als hoch bewertet.

Die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtmortalität wurde in 2 Studien mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial bewertet. Bei 12 Studien wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund hoher Studienabbruchraten, bei 7 Studien aufgrund eines hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials als hoch eingestuft. 22 Studien berichteten keine Daten oder der Endpunkt wurde nicht erhoben.

Bei der Gesamtrate der SUEs weisen 7 Studien ein niedriges Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf. Bei 10 Studien wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse bereits endpunktübergreifend als hoch eingestuft, die Ergebnisse von weiteren 13 Studien wurden aufgrund hoher oder unklarer Studienabbruchraten mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet. 13 Studien berichteten keine (geeigneten) Daten.

Die Ergebnisse des Endpunkts kardiovaskuläre Nebenwirkungen wurden bei 3 Studien mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial bewertet. Bei weiteren 8 Studien wurden die Ergebnisse mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet, da entweder das Verzerrungspotenzial auf Studienebene bereits hoch war oder hohe Studienabbruchraten vorlagen. Die restlichen 32 Studien berichteten keine geeigneten oder verwertbaren Daten. Bei den übrigen Endpunkten zu UEs liegen jeweils nur 1 oder 2 Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial vor. Gründe für ein hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse sind hier vor allem ein bereits hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial, hohe Studienabbruchraten sowie die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung.

Detaillierte Angaben zum endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial finden sich in Tabelle 62.

#### **4.5.4 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten**

##### **Mögliche Beleglage auf Basis der verfügbaren Daten**

Die Ableitung der Beleglage erfolgte zunächst für jeden Endpunkt separat gemäß der im Berichtsplan (siehe Abschnitte A2.3.3 und A2.3.6) sowie der in den Allgemeinen Methoden 6.1 des Instituts [60] beschriebenen Methodik. Wie in Abschnitt 4.5.3 und Tabelle 62 dargestellt, liegen endpunktspezifisch Studien mit hohem und niedrigem Verzerrungspotenzial der Ergebnisse vor. Aus der Bewertung des Verzerrungspotenzials ergibt sich endpunktspezifisch eine mäßige bzw. hohe qualitative Ergebnissicherheit. Zunächst werden nur die Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit betrachtet. Die Aussagen zur Beleglage auf Basis der Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit kann durch Hinzunahme der Studien mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit nicht abgeschwächt, sondern allenfalls aufgewertet werden. Bei der Ableitung von Aussagen zur Beleglage gelten des Weiteren die in den Allgemeinen Methoden 6.1 des Instituts [60] im Detail beschriebenen Grundsätze.

Wie in Abschnitt 4.5.1 beschrieben wird für die Nutzenbewertung von Nicotin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung bei Raucherinnen und Rauchern mit schwerer Tabakabhängigkeit die Gesamtpopulation der Studien herangezogen und für alle relevanten Endpunkte betrachtet. Da Subgruppenanalysen nach FTZA-Trennwerten nur für den für die Nutzenbewertung maßgeblichen Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit vorliegen, sind Aussagen zum Nutzen bzw. Schaden von Nicotin auf Grundlage der Gesamtpopulation für die übrigen Endpunkte mit einer höheren Unsicherheit behaftet. Durch diese Unsicherheit kann für diese Endpunkte nicht in gleichem Umfang geklärt werden, ob für Raucherinnen und Raucher mit schwerer Tabakabhängigkeit potenziell andere bzw. weitere Vor- oder Nachteile von Nicotin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung vorliegen. Daher wird die Aussagesicherheit für alle Endpunkte mit Ausnahme der dauerhaften Rauchfreiheit herabgestuft. Insgesamt sind somit auf Basis der verfügbaren Informationen für den Endpunkt

dauerhafte Rauchfreiheit maximal Belege, beispielsweise für einen höheren Nutzen, ableitbar. Für alle anderen Endpunkte sind dagegen maximal Hinweise ableitbar.

### **Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden Subgruppenanalysen nach FTZA- bzw. FTQ-Trennwerten durchgeführt, um eine etwaige Effektmodifikation durch die Schwere der Tabakabhängigkeit zu untersuchen. Da sich hierbei keine relevante Effektmodifikation gezeigt hat, wird die Gesamtpopulation für die Nutzenbewertung herangezogen (siehe Abschnitt 4.5.1).

Gemäß Berichtsplan waren zudem Subgruppenanalysen nach Alter (12 bis 17 Jahre / 18 bis 65 Jahre / > 65 Jahre), Geschlecht sowie nach psychischen Komorbiditäten vorgesehen. Subgruppenanalysen nach diesen Faktoren liegen in den Studien zu Nicotin für die in der Nutzenbewertung betrachteten Endpunkte in der Regel jedoch nicht vor. Das mittlere Alter der Raucherinnen und Raucher in den 43 berücksichtigten Studien beträgt zwischen 31 Jahren und 61 Jahren (siehe Tabelle 31 und Tabelle 34). Angaben zum Anteil der Raucherinnen und Raucher > 65 Jahre liegen für die überwiegende Mehrheit der Studien nicht vor. In Studien zu jugendlichen Raucherinnen und Rauchern wurde der Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit nicht erhoben. Dadurch sind diese Studien nicht in den Auswertungen für die vorliegende Nutzenbewertung enthalten (siehe Abschnitt 4.1). Insgesamt ist auf Basis der vorliegenden Daten eine Einschätzung zur Effektmodifikation durch das Merkmal Alter nicht möglich. Auf Basis der Ergebnisse zu jugendlichen Raucherinnen und Rauchern aus anderen systematischen Übersichtsarbeiten liegen keine Anzeichen für eine Effektmodifikation für diese Altersgruppe vor (siehe Abschnitt 4.1).

In 3 Studien (NICLIB-9142-001, Pirie 1992, Prapavessis 2007) wurden ausschließlich Raucherinnen eingeschlossen, während in die Studien CHN-Nicotine Mint Lozeng-002 und Abdelghany 2022 fast ausschließlich Raucher eingeschlossen wurden. Es zeigen sich keine systematischen Unterschiede in den Effekten für die betrachteten Endpunkte zwischen den Studien, in die nur Raucherinnen bzw. nur Raucher eingeschlossen wurden, und den übrigen Studien (siehe Abschnitt A3.3.3).

Raucherinnen und Raucher mit psychischen Komorbiditäten wurden in 1 der 2 Kohorten der Studie EAGLES/CATS eingeschlossen. Für keinen der betrachteten Endpunkte zeigt sich ein systematischer Unterschied in den Effekten zwischen der Studie EAGLES/CATS und den übrigen Studien.

Zwar können Effektmodifikationen für die im Berichtsplan definierten Subgruppenmerkmale in der vorliegenden Datensituation nicht abschließend beurteilt werden, es liegen jedoch insgesamt keine Anzeichen vor, dass ein relevanter Effektunterschied zwischen den im Berichtsplan spezifizierten Subgruppen besteht. Die Ableitung der Beleglage erfolgt daher auf Basis der Gesamtpopulation ohne Berücksichtigung von Subgruppenmerkmalen.

#### **4.5.4.1 Ergebnisse zur Gesamtmortalität**

Geeignete Daten zum Endpunkt Gesamtmortalität liegen aus 19 Studien vor. Es wurde jeweils der längste berichtete Erhebungszeitraum für die Nutzenbewertung verwendet. In den meisten Studien wurde der Endpunkt bis zum Studienende erhoben. Zu 2 Studien liegen Angaben zur Gesamtmortalität lediglich bis zum Behandlungsende vor. Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Abschnitt A3.3.3.2). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nicotin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung.

#### **4.5.4.2 Ergebnisse zur dauerhaften Rauchfreiheit zu Monat 6 und zu Monat 12**

Wie in Abschnitt 4.1 beschrieben wurden nur Studien in den Analysen berücksichtigt, die den Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6 und / oder Monat 12 berichtet haben. Daten zur dauerhaften Rauchfreiheit zu Monat 6 wurden in 5 Studien nicht berichtet oder waren nicht verwertbar. In 11 Studien wurden keine Daten zur dauerhaften Rauchfreiheit zu Monat 12 berichtet. Für die dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6 zeigt sich in den Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Nicotin (siehe Abschnitt A3.3.3.3). Für die dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12 zeigt sich in den Studien mit hoher Ergebnissicherheit kein statistisch signifikanter Unterschied (siehe Abschnitt A3.3.3.4). Eine metaanalytische Zusammenfassung der Studien mit hoher und mäßiger Ergebnissicherheit war aufgrund bedeutsamer Heterogenität nicht sinnvoll möglich. Daher erfolgte eine qualitative Zusammenfassung der Ergebnisse zur dauerhaften Rauchfreiheit zu Monat 12. Es zeigen sich mäßig konkludente Effekte zum Vorteil von Nicotin. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass einzelne Studien keinen Effekt oder sogar einen Effekt zuungunsten der Intervention aufweisen. Daher wird die Aussagesicherheit für die dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12 abgeschwächt. Es ergibt sich für die dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6 ein Beleg und für die dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12 ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Nicotin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung.

#### **Sensitivitätsanalysen zur dauerhaften Rauchfreiheit**

Angaben zu Studienabbrüchen liegen zu allen Herstellerstudien vor. Der Anteil an Raucherinnen und Rauchern, die die Studie vorzeitig abbrachen, betrug teilweise > 90 % (siehe Abschnitt A3.2.3). Zu welchem Zeitpunkt die Studienabbrüche auftraten, geht aus den Studienunterlagen nicht hervor. Raucherinnen und Raucher, die die Studie vorzeitig abbrachen, wurden in den Studien als Non-Responder gewertet. Für die Mehrzahl der IITs fehlen Angaben zu Studienabbrüchen. Um mögliche Auswirkungen einer hohen Zahl fehlender Daten aufgrund der hohen Studienabbruchraten mit nachfolgender Non-Responder-Imputation zu untersuchen, wurden Sensitivitätsanalysen für den maßgeblichen Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit (zu Monat 6 und Monat 12) durchgeführt (siehe

Abschnitt A3.3.4). Hierzu erfolgte eine getrennte Auswertung von Studien, in denen  $\leq 50\%$  der eingeschlossenen Raucherinnen und Raucher die Studie vorzeitig abbrachen, und Studien, in denen  $> 50\%$  der Raucherinnen und Raucher die Studie abbrachen, sowie von Studien, zu denen keine Angaben zu Studienabbrüchen vorlagen. In diesen Sensitivitätsanalysen zeigt sich keine bedeutsame Heterogenität zwischen den Studien mit hoher, niedriger oder unbekannter Studienabbruchrate. Es ist daher hinreichend sichergestellt, dass das in den Studien gewählte Ersetzungsverfahren nicht zu einer fazitrelevanten Verzerrung der Ergebnisse führt.

#### **4.5.4.3 Ergebnisse zu SUEs**

Geeignete Daten zum Endpunkt SUEs liegen aus 29 Studien vor. Es wurde jeweils der längste berichtete Erhebungszeitraum für die Nutzenbewertung verwendet. Angaben zu SUEs liegen in 17 Studien bis zum Studienende vor. In 12 Studien liegen Angaben bis maximal zum Therapieende vor. Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Abschnitt A3.3.3.5). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nicotin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung.

#### **4.5.4.4 Ergebnisse zu Abbruch wegen UEs**

Geeignete Daten zum Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen aus 33 Studien vor. Angaben zu Abbrüchen wegen UEs beziehen sich bei 10 Studien eindeutig auf den Therapieabbruch. Der Erhebungszeitraum entspricht in diesen Fällen der jeweiligen Behandlungsdauer. Bei den übrigen Studien ist unklar, ob sich die Angaben auf den Studienabbruch oder den Therapieabbruch beziehen. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich in den Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Nicotin (siehe Abschnitt A3.3.3.6). Es ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Nicotin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung.

#### **4.5.4.5 Ergebnisse zu kardiovaskulären Nebenwirkungen**

Geeignete Daten zum Endpunkt kardiovaskuläre Nebenwirkungen liegen aus 11 Studien vor. Es wurde jeweils der längste berichtete Erhebungszeitraum für die Nutzenbewertung verwendet. Angaben zu kardiovaskulären Nebenwirkungen liegen in 4 Studien bis zum Studienende vor. In den übrigen Studien liegen Angaben zu kardiovaskulären Nebenwirkungen entweder bis maximal zum Therapieende vor oder es fehlen Angaben zum Erhebungszeitraum. Für den Endpunkt kardiovaskuläre Nebenwirkungen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Abschnitt A3.3.3.7). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nicotin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung.

#### **4.5.4.6 Ergebnisse zu spezifischen UEs**

Für die vorliegende Nutzenbewertung verwertbare Angaben zu spezifischen UEs wurden in 19 Herstellerstudien berichtet. In den IITs liegen nur vereinzelt verwertbare Angaben zu spezifischen UEs vor. Es wurde jeweils der längste berichtete Erhebungszeitraum für die Nutzenbewertung verwendet. In den meisten Herstellerstudien wurden spezifische UEs bis zum Studienende berichtet. Die vereinzelt vorliegenden Angaben zu spezifischen UEs in IITs umfassen je nach Studie den Zeitraum bis zum Studienende oder bis zum Behandlungsende.

#### **Mundtrockenheit, Fatigue und Hautausschlag**

Geeignete Daten zum Endpunkt Mundtrockenheit liegen aus 20 Studien sowie zu den Endpunkten Fatigue und Hautausschlag jeweils aus 19 Studien vor. Für die Endpunkte Mundtrockenheit, Fatigue und Hautausschlag zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Abschnitte A3.3.3.8, A3.3.3.9, A3.3.3.13). Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Nicotin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung.

#### **Ergebnisse zu Kopfschmerzen**

Geeignete Daten zum Endpunkt Kopfschmerzen liegen aus 21 Studien vor. Für den Endpunkt Kopfschmerzen zeigt sich in den Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Nicotin (siehe Abschnitt A3.3.3.10). Es ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Nicotin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung.

#### **Ergebnisse zu Übelkeit**

Geeignete Daten zum Endpunkt Übelkeit liegen aus 23 Studien vor. Für den Endpunkt Übelkeit zeigt sich in den Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Nicotin (siehe Abschnitt A3.3.3.11). Es ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Nicotin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung.

#### **Ergebnisse zu Juckreiz**

Geeignete Daten zum Endpunkt Juckreiz liegen aus 19 Studien vor. Für den Endpunkt Juckreiz war eine metaanalytische Zusammenfassung der Studien mit hoher Ergebnissicherheit aufgrund bedeutsamer Heterogenität nicht sinnvoll möglich. In der qualitativen Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt Juckreiz aus den Studien mit hoher Ergebnissicherheit zeigen sich keine konkludenten Effekte (siehe Abschnitt A3.3.3.12). Die metaanalytische Zusammenfassung der Studien mit hoher und mäßiger Ergebnissicherheit ergibt dagegen einen statistisch signifikanten Unterschied zum Nachteil von Nicotin. Es ergibt sich insgesamt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nicotin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung.



### **Ergebnisse zu Reizungen im Mund- und Rachenraum**

Geeignete Daten zum Endpunkt Reizungen im Mund- und Rachenraum liegen aus 20 Studien vor. Für den Endpunkt Reizungen im Mund- und Rachenraum zeigt sich in den Studien mit hoher qualitativer Ergebnissicherheit ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Nicotin (siehe Abschnitt A3.3.3.14). Es ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Nicotin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung.

#### **4.5.5 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse**

##### **Landkarte der Beleglage**

Die folgende Tabelle 7 zeigt die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 7: Landkarte der Beleglage für Nicotin vs. keine medikamentöse Therapie in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

Endpunktkategorie Endpunkt	Vergleich	Nicotin vs. keine medikamentöse Therapie
<b>Mortalität</b>		
Gesamtmortalität		↔
<b>Morbidität</b>		
dauerhafte Rauchfreiheit (zu Monat 6)		↑↑
dauerhafte Rauchfreiheit (zu Monat 12)		↗
weitere Morbiditätsendpunkte		–
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		–
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs		↔
Abbruch wegen UEs		↓
Kardiovaskuläre Nebenwirkungen		(↔)
Neuropsychiatrische Nebenwirkungen		– <sup>a</sup>
Mundtrockenheit		↔
Fatigue		↔
Kopfschmerzen		↓
Übelkeit		↓
Juckreiz		↘
Hautausschlag		↔
Reizungen im Mund- und Rachenraum		↓
↑↑: Beleg für einen (höheren) Nutzen von Nicotin gegenüber keiner medikamentösen Therapie ↓: Hinweis auf einen (höheren) Schaden von Nicotin gegenüber keiner medikamentösen Therapie ↗: Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen von Nicotin gegenüber keiner medikamentösen Therapie ↘: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Anhaltspunkt für einen (höheren) Schaden ↔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis (↔): kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis; das 95 %-Konfidenzintervall für den gepoolten Effekt ist so unpräzise, dass weder eine Halbierung noch eine Verdopplung des Effekts ausgeschlossen werden kann –: keine verwertbaren Daten berichtet a. Der Endpunkt ist für Nicotin nicht relevant und wird daher für die Fragestellung 4 nicht weiter betrachtet. SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

### Bewertung des Umfangs unpublizierter Daten

Unter den 43 berücksichtigten Studien waren 24 Herstellerstudien. Zu 11 der 24 Herstellerstudien liegen ausschließlich bislang nicht publizierte Ergebnisse aus Studienberichten vor. Relevante Studien ohne berichtete Ergebnisse wurden für den Wirkstoff Nicotin nicht identifiziert. Für die vorliegende Nutzenbewertung ergibt sich somit keine Einschränkung der Aussagesicherheit aufgrund unpublizierter Daten.

### **Nutzen-Schaden-Abwägung**

Für den Vergleich von Nicotin mit keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung bei Raucherinnen und Rauchern mit schwerer Tabakabhängigkeit ergibt sich auf Basis der vorliegenden Daten ein Beleg für einen höheren Nutzen von Nicotin für die dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6 sowie ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Nicotin für die dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6 als maßgeblich angesehen. Dem Vorteil von Nicotin bei der dauerhaften Rauchfreiheit stehen negative Effekte in einzelnen spezifischen UEs gegenüber. Für die Endpunkte Abbruch wegen UEs, Kopfschmerzen, Übelkeit sowie Reizungen im Mund- und Rachenraum ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Nicotin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung. Zudem ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nicotin für den Endpunkt Juckreiz. Es zeigen sich jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Endpunkten Gesamtmortalität und SUEs. Insgesamt stellen die Ergebnisse zu den spezifischen UEs sowie zum Endpunkt Abbruch wegen UEs daher den Vorteil von Nicotin, der sich für den maßgeblichen Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit ergibt, nicht infrage.

Zu den weiteren Morbiditätsendpunkten sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen keine geeigneten Daten für die Bewertung vor. Von einem fazitrelevanten Einfluss dieser fehlenden Daten wird nicht ausgegangen.

Zusammenfassend ergibt sich somit ein Beleg für einen höheren Nutzen von Nicotin bei Raucherinnen und Rauchern mit schwerer Tabakabhängigkeit im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung.

## 5 Fazit

Für Fragestellung 1 zum Vergleich von Bupropion gegenüber keiner medikamentösen Therapie wurden 51 potenziell relevante Studien identifiziert. Für Fragestellung 5 wurden 5 relevante Studien und 1 potenziell relevante Studie identifiziert, die jeweils Bupropion in Kombinationen mit Nicotin oder Vareniclin untersuchten. Die Fragestellungen 1 und 5 konnten nicht abschließend bearbeitet werden, da seitens des Herstellers die angeforderten Studienunterlagen zu Bupropion nicht geliefert wurden. Durch die Informationsbeschaffung aus anderen Quellen konnten die notwendigen Daten nicht beschafft werden. Zudem konnten aufgrund der fehlenden Datenbereitstellung durch den Hersteller keine Subgruppenanalysen hinsichtlich der Schwere der Tabakabhängigkeit durchgeführt werden, sodass eine Effektmodifikation durch die Schwere der Tabakabhängigkeit für den Wirkstoff Bupropion oder Kombinationen mit Bupropion im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie nicht hinreichend sicher ausgeschlossen werden kann. Eine Bewertung von Bupropion (Fragestellung 1 und 5) für Raucherinnen und Raucher mit schwerer Tabakabhängigkeit ist daher nicht möglich.

Für Fragestellung 2 zu Cytisin wurden 3 relevante Studien identifiziert. Da lediglich zur kleinsten der 3 Studien Subgruppenanalysen hinsichtlich der Schwere der Tabakabhängigkeit vorliegen, kann eine Effektmodifikation durch die Schwere der Tabakabhängigkeit für den Wirkstoff Cytisin nicht hinreichend sicher ausgeschlossen werden. Eine Nutzaussage zum Vergleich von Cytisin gegenüber keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung für Raucherinnen und Raucher mit schwerer Tabakabhängigkeit ist auf Grundlage der Gesamtpopulation der Studien in der vorliegenden Datensituation nicht möglich. Um diese Bewertung zu ermöglichen, sind Subgruppenanalysen zum Merkmal Schwere der Tabakabhängigkeit für den Endpunkt Rauchfreiheit für alle 3 Studien vorzulegen.

Zur Beantwortung der Fragestellung 3 zu Vareniclin wurden nach hinreichend sicherem Ausschluss einer Effektmodifikation durch das Merkmal Schwere der Tabakabhängigkeit insgesamt 20 Studien auf Basis der Gesamtpopulation ausgewertet. Für den Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit ergibt sich auf Grundlage der vorliegenden Daten sowohl zu Monat 6 als auch zu Monat 12 ein Beleg für einen höheren Nutzen von Vareniclin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung. Für die Endpunkte neuropsychiatrische Nebenwirkungen, Fatigue und Übelkeit zeigen sich Hinweise auf einen höheren Schaden von Vareniclin gegenüber keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung. Für die Endpunkte Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse, Mundtrockenheit und Kopfschmerzen zeigt sich zudem jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Vareniclin. Bei allen weiteren Endpunkten zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen oder es liegen keine (geeigneten) Daten vor. Es ist anzumerken, dass die Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen sowie Mortalität aufgrund fehlender Subgruppenanalysen nach Fagerström-

Test für Zigarettenabhängigkeit (FTZA)-Trennwerten mit Unsicherheit behaftet sind, wodurch unklar bleibt, ob für die Raucherinnen und Raucher mit schwerer Tabakabhängigkeit potenziell andere bzw. weitere Vor- oder Nachteile vorliegen. Es ist zudem anzumerken, dass insbesondere in die Auswertung der neuropsychiatrischen Nebenwirkungen (z. B. Schlafstörungen, abnorme Träume, Reizbarkeit) potenziell auch Entzugserscheinungen eingehen. Zudem wurden unerwünschte Ereignisse in den Studien nur bis kurz nach Behandlungsende erfasst. Insgesamt stellen die Nachteile bei einzelnen Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen sowie die beschriebenen Unsicherheiten den auf deutlichen Vorteilen im maßgeblichen Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit beruhenden Nutzen von Vareniclin für Raucherinnen und Raucher mit schwerer Tabakabhängigkeit nicht infrage. In der Gesamtabwägung ergibt sich ein Beleg für einen höheren Nutzen von Vareniclin gegenüber keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung.

Zur Beantwortung der Fragestellung 4 zu Nicotin wurden insgesamt 43 Studien ausgewertet. Aus Studien, die schwangere Raucherinnen oder jugendliche Raucherinnen und Raucher eingeschlossen haben, liegen keine Daten zum Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit in einer für die Nutzenbewertung geeigneten Operationalisierung vor. Diese Studien wurden daher in den Auswertungen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet. Es ist jedoch unter Berücksichtigung hochwertiger systematischer Übersichten zu diesen Patientenpopulationen davon auszugehen, dass die Ergebnisse der hier vorliegenden Nutzenbewertung auch auf diese Subpopulationen übertragbar sind. Die Nutzensaussage bezieht sich daher auf die gesamte von der Zulassung umfasste Population. Eine Effektmodifikation durch das Merkmal Schwere der Tabakabhängigkeit kann für Nicotin mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden. Auf Basis der vorliegenden Daten ergibt sich für den Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6 ein Beleg für einen höheren Nutzen von Nicotin sowie für die dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12 ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Nicotin gegenüber keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6 als maßgeblich angesehen. Dagegen zeigen sich für die Endpunkte Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse, Kopfschmerzen, Übelkeit sowie Reizungen im Mund- und Rachenraum Hinweise auf einen höheren Schaden von Nicotin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie. Zudem zeigt sich beim Endpunkt Juckreiz ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Nicotin. Bei allen weiteren Endpunkten zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen oder es liegen keine (geeigneten) Daten vor. Es ist anzumerken, dass die Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen sowie Mortalität aufgrund fehlender Subgruppenanalysen nach FTZA-Trennwerten mit Unsicherheit behaftet sind, wodurch unklar bleibt, ob für die Raucherinnen und Raucher mit schwerer Tabakabhängigkeit potenziell andere bzw. weitere Vor- oder Nachteile vorliegen. Der Vorteil von Nicotin, der sich für den maßgeblichen Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zeigt, wird durch die Nachteile im Endpunkt Abbruch wegen

unerwünschter Ereignisse sowie der Nachteile bei einzelnen spezifischen unerwünschten Ereignissen nicht infrage gestellt. Diese Einschätzung bleibt trotz der höheren Unsicherheit hinsichtlich der Ergebnisse zu den Endpunkten, zu denen keine Subgruppenanalysen nach FTZA-Trennwerten vorliegen, insbesondere aufgrund des deutlichen Vorteils im maßgeblichen Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit bestehen. In der Gesamtabwägung ergibt sich ein Beleg für einen höheren Nutzen von Nicotin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung.

Tabelle 8 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Nutzenbewertung von Bupropion, Cytisin, Nicotin und Vareniclin zur Tabakentwöhnung bei schwerer Tabakabhängigkeit dar.

Tabelle 8: Fazit der Nutzenbewertung

Fragestellung	Indikation	Intervention	Vergleichs-intervention	Fazit
1	Raucherinnen und Raucher $\geq 18$ Jahre <sup>a</sup> mit schwerer Tabakabhängigkeit	Bupropion	keine medikamentöse Therapie zur Tabakentwöhnung <sup>b</sup>	keine Aussage möglich
2	Raucherinnen und Raucher $\geq 18$ und $\leq 65$ Jahre <sup>a</sup> mit schwerer Tabakabhängigkeit	Cytisin		keine Aussage möglich
3	Raucherinnen und Raucher $\geq 18$ Jahre <sup>a</sup> mit schwerer Tabakabhängigkeit	Vareniclin		Beleg für einen höheren Nutzen von Vareniclin gegenüber der Vergleichsintervention
4	Raucherinnen und Raucher $\geq 12$ Jahre <sup>a</sup> mit schwerer Tabakabhängigkeit	Nicotin <sup>c</sup>		Beleg für einen höheren Nutzen von Nicotin gegenüber der Vergleichsintervention
5	Raucherinnen und Raucher <sup>d</sup> mit schwerer Tabakabhängigkeit	verschiedene Kombinationen der Wirkstoffe Bupropion, Cytisin, Vareniclin und Nicotin		keine Aussage möglich
<p>a. Das Alter der jeweils zu betrachtenden Population der Raucherinnen und Raucher ergibt sich aus der Zulassung der jeweiligen Wirkstoffe.</p> <p>b. Davon ist ebenfalls die Anwendung von Placebo im Rahmen von placebokontrollierten Studien umfasst. Sofern zur Tabakentwöhnung in einer Studie unterstützende Maßnahmen bzw. nicht medikamentöse Verfahren (z. B. verhaltenstherapeutische Interventionen) eingesetzt wurden, wird vorausgesetzt, dass diese gleichermaßen sowohl bei Raucherinnen und Rauchern im Interventionsarm als auch bei denen im Vergleichsarm durchgeführt werden.</p> <p>c. Nicotin ist in verschiedenen Applikationsformen zugelassen. Nicht alle Applikationsformen von Nicotin sind für Jugendliche <math>\geq 12</math> und <math>&lt; 18</math> Jahre zugelassen. Nicotin ist der einzige zugelassene Wirkstoff, der auch bei Schwangeren angewendet werden kann.</p> <p>d. Das Einschlusskriterium für das Alter der Raucherinnen und Raucher ergibt sich aus den jeweiligen Kombinationen der Wirkstoffe unter Beachtung der jeweiligen Zulassungen.</p>				

## Details des Berichts

### A1 Projektverlauf

#### A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 18.03.2022 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung von Bupropion, Cytisin, Nicotin und Vareniclin zur Tabakentwöhnung bei Raucherinnen und Rauchern mit schwerer Tabakabhängigkeit beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden.

Am 01.07.2022 wurden Betroffene konsultiert, um im Rahmen der Projektbearbeitung einen Eindruck davon zu gewinnen, wie Raucherinnen und Raucher (oder ihre Angehörigen) die Tabakabhängigkeit erleben, welche Therapieerfahrungen sie gemacht haben und was sie sich von einer Behandlung wünschen.

Der Berichtsplan in der Version 1.0 vom 24.08.2022 wurde am 31.08.2022 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 28.09.2022 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Die Dokumentation der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Eine Überarbeitung der Methoden des Berichtsplans war nicht notwendig.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht in der Version 1.0 vom 08.09.2023, wurde am 12.09.2023 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 11.10.2023 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum Vorbericht wurden am 07.11.2023 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die wesentlichen Argumente aus den Stellungnahmen werden in Kapitel A4 „Kommentare“ des vorliegenden Abschlussberichts gewürdigt.

Der vorliegende Abschlussbericht beinhaltet die Änderungen, die sich aus der Anhörung ergeben haben.

Im Anschluss an die Anhörung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 4 Wochen nach Übermittlung an den G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht auf der Website des IQWiG bereitgestellt.

## A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf

### Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan 1.0

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im Vorbericht:

- Änderung 1 (siehe Abschnitt A2.1.1)

In der Nutzenbewertung werden die Aussagen zu Raucherinnen und Rauchern mit schwerer Tabakabhängigkeit – sofern eine Effektmodifikation durch die Schwere der Tabakabhängigkeit für den jeweiligen Wirkstoff hinreichend sicher ausgeschlossen werden kann – anhand der Gesamtpopulation der eingeschlossenen Studien getroffen.

- Änderung 2 (siehe Abschnitt A2.1.3)

Studien zu Vareniclin und Nicotin, die den Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit nicht wie in der Nutzenbewertung definiert berichten, wurden nicht weiter betrachtet. Studien zu schwangeren Raucherinnen sowie jugendlichen Raucherinnen und Rauchern wurden in den Auswertungen für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da der Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit nicht in der für die Nutzenbewertung geeigneten Operationalisierung berichtet wurde. Der Endpunkt das Kind betreffende Ereignisse wurde daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht betrachtet.

- Spezifizierung 1 (siehe Abschnitt A2.1.3)

Dauerhafte Rauchfreiheit wurde definiert als durchgehende Rauchfreiheit ab dem 1. Tag der Rauchfreiheit bis zum Erhebungszeitpunkt Monat 6 bzw. Monat 12. Punktuelle Rauchfreiheit wie z. B. während der 7 Tage vor der Erhebung oder während der 30 Tage vor der Erhebung wurde für diesen Endpunkt nicht berücksichtigt. Ebenso nicht berücksichtigt wurden Definitionen, bei denen Ausnahmen (z. B. zwischenzeitliches Rauchen von wenigen Zigaretten) im Erhebungszeitraum erlaubt waren. Sofern in den Studien berichtet wurden in den Auswertungen für die vorliegende Nutzenbewertung biochemisch validierte Ergebnisse zur dauerhaften Rauchfreiheit bevorzugt herangezogen.

- Spezifizierung 2 (siehe Abschnitt A2.1.3)

Der Endpunkt kardiovaskuläre Nebenwirkungen wurde definiert als MACE oder kardiovaskuläre SUEs in der SOC Herzerkrankungen. Der Endpunkt neuropsychiatrische Nebenwirkungen wurde definiert als Ereignisse in der SOC psychiatrische Erkrankungen. Der Endpunkt neuropsychiatrische Nebenwirkungen ist für Nicotin nicht relevant und wird daher in der Nutzenbewertung für Fragestellung 4 nicht berücksichtigt. Für die im Berichtsplan definierten weiteren spezifischen UEs wurden die PTs Mundtrockenheit, Fatigue, Kopfschmerzen, Übelkeit, Pruritus, Ausschlag und Rachenreizung gemäß MedDRA oder vergleichbare Operationalisierungen herangezogen. Der Endpunkt



Reizungen im Mund- und Rachenraum (Rachenreizung) ist aufgrund der Applikationsform von Vareniclin für Fragestellung 3 nicht relevant und wird daher in der Nutzenbewertung für Fragestellung 3 nicht berücksichtigt.

### **Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht**

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im Abschlussbericht:

- Die Beschreibung des methodischen Vorgehens bei der Ableitung der Beleglage (Abschnitt 4.4.4 und Abschnitt 4.5.4) wurde um eine Erläuterung zum Vorgehen im Falle eines Studienpools, der sowohl Studien mit hoher als auch Studien mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit enthält, ergänzt.
- Korrektur im Abschnitt zur Informationsbeschaffung (Abschnitt A3.1) sowie in der Liste der ausgeschlossenen Publikationen (Abschnitt A6.2). Der Ausschluss der Studie Scharfenberg 1971 erfolgte im Volltextscreening mit dem Ausschlussgrund „Nicht E8“ und nicht bereits auf Titel-Abstract-Ebene.
- Aufgrund der Stellungnahmen zum Vorbericht wurden in der kritischen Reflexion des Vorgehens weitere Aspekte zur Definition der schweren Tabakabhängigkeit ergänzt (Abschnitt A4.2.2).

## **A2 Methodik gemäß Berichtsplan 1.0**

Die folgenden Abschnitte geben den Wortlaut der Berichtsmethodik aus dem Berichtsplan wieder. Über diese Methodik hinausgehende Spezifizierungen oder Änderungen der Methoden im Projektverlauf werden in Abschnitt A1.2 erläutert. Im folgenden Text wird an den entsprechenden Stellen auf diesen Abschnitt verwiesen.

Diese Bewertung wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 6.1 [60] erstellt.

### **A2.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung**

#### **A2.1.1 Population**

In die Bewertung werden Studien mit Raucherinnen und Rauchern mit schwerer Tabakabhängigkeit aufgenommen.

Als Raucherinnen und Raucher werden im Sinne der Nutzenbewertung Personen verstanden, die Tabakrauch inhalieren.

Für die Zwecke der vorliegenden Nutzenbewertung wird eine schwere Tabakabhängigkeit bei erwachsenen Raucherinnen und Rauchern definiert als ein Punktwert von 6 oder höher im FTZA. Für Studien, in denen keine Erhebung des FTZA zu Studienbeginn erfolgte, wird eine schwere Tabakabhängigkeit wie folgt abgegrenzt:

- Sofern der Heaviness of Smoking Index (HSI) zu Studienbeginn festgestellt wurde, wird dieser zur Abgrenzung einer starken Abhängigkeit verwendet (Punktwert 5 oder höher [3]).
- Wurde ein anderes Instrument zur Feststellung der Schwere der Abhängigkeit verwendet, wird inhaltlich geprüft, ob sich aus dem Instrument ein Grenzwert von 6 Punkten gemäß FTZA bzw. 5 Punkten im HSI analog ableiten lässt. Ist dies der Fall, wird dieser Grenzwert für das jeweilige Instrument verwendet. Ist dies nicht der Fall, wird, sofern vorhanden, der tägliche Zigarettenkonsum zur Abgrenzung der Schwere der Tabakabhängigkeit herangezogen (> 30 Zigaretten täglich analog zur höchsten aufgeführten Kategorie für den täglichen Zigarettenkonsum in den Instrumenten FTZA und HSI).

Zu diesem Vorgehen gab es eine Änderung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.

Für die Abgrenzung einer schweren Tabakabhängigkeit bei jugendlichen Raucherinnen und Rauchern existieren keine validierten Instrumente. Mangels besserer Evidenz wird daher die oben aufgeführte Definition zur Abgrenzung einer schweren Tabakabhängigkeit bei Erwachsenen unverändert für die Personengruppe der Jugendlichen (ab 12 Jahren) angewendet.

In Abhängigkeit von der zu untersuchenden Intervention bzw. den Kombinationen von Interventionen unterscheidet sich das Alter der zu betrachtenden Patientengruppe. Zudem kommt für Schwangere gemäß Zulassung ausschließlich Nicotin als Intervention infrage (siehe hierzu Tabelle 3 in Kapitel 2).

### **A2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention**

Bupropion, Cytisin, Nicotin und Vareniclin sind die Prüfinderventionen. Unter Berücksichtigung der jeweiligen Zulassungen werden auch Kombinationen dieser Wirkstoffe als Prüfinderventionen betrachtet.

Eine Tabakentwöhnung ohne medikamentöse Therapie stellt die Vergleichsintervention dar, davon ist ebenfalls die Anwendung von Placebo im Rahmen von placebokontrollierten Studien umfasst. Sofern zur Tabakentwöhnung in einer Studie unterstützende Maßnahmen bzw. nicht medikamentöse Verfahren (z. B. verhaltenstherapeutische Interventionen) eingesetzt wurden, wird vorausgesetzt, dass diese gleichermaßen sowohl bei Raucherinnen und Rauchern im Interventionsarm als auch bei denen im Vergleichsarm durchgeführt werden.

Grundlage für die Bewertung von Arzneimitteln ist i. d. R. die in Deutschland bestehende Zulassung. Es wird daher geprüft, ob die Anwendung der in den Studien eingesetzten Prüfinderventionen im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgt.

### **A2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte**

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Gesamtmortalität
- dauerhafte Rauchfreiheit; ggf. weitere Morbiditätsendpunkte, soweit möglich
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUEs)
- Gesamtrate der Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (UEs)
- kardiovaskuläre Nebenwirkungen (z. B. Major adverse cardiovascular Events [MACE])
- neuropsychiatrische Nebenwirkungen (z. B. abnorme Träume, Schlafstörungen, Depression)
- weitere spezifische UEs:
  - Mundtrockenheit
  - Fatigue
  - Kopfschmerzen

- Übelkeit
- Juckreiz
- Hautausschlag
- Reizungen im Mund- und Rachenraum

Zu diesem Vorgehen gab es Spezifizierungen im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.

Zusätzlich werden folgende Endpunkte ausschließlich für die Population der schwangeren Raucherinnen betrachtet:

- das Kind betreffende Ereignisse (z. B. perinatale und neonatale Mortalität, Anteil an Fehlgeburten)

Subjektive Endpunkte (zum Beispiel gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (zum Beispiel validierten Skalen) erfasst wurden.

#### **A2.1.4 Studientypen**

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle in Abschnitt A2.1.2 genannten Interventionen und alle in A2.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht werden daher RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

#### **A2.1.5 Studiendauer**

Eingeschlossen werden Studien mit einer Mindestdauer von 6 Monaten.

#### **A2.1.6 Publikationssprache**

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

#### **A2.1.7 Studiengröße**

Es werden ausschließlich Studien eingeschlossen, die je relevantem Studienarm mindestens 10 Raucherinnen und Raucher mit schwerer Tabakabhängigkeit aufweisen.

### A2.1.8 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 9: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	<p>Raucherinnen und Raucher mit schwerer Tabakabhängigkeit (siehe auch Abschnitt A2.1.1)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ E1.1: Raucherinnen und Raucher <math>\geq 18</math> Jahre<sup>a</sup></li> <li>▪ E1.2: Raucherinnen und Raucher <math>\geq 18</math> und <math>\leq 65</math> Jahre<sup>a</sup></li> <li>▪ E1.3: Raucherinnen und Raucher <math>\geq 18</math> Jahre<sup>a</sup></li> <li>▪ E1.4: Raucherinnen und Raucher <math>\geq 12</math> Jahre<sup>a</sup></li> <li>▪ E1.5: Raucherinnen und Raucher (das Einschlusskriterium für das Alter ergibt sich aus den jeweiligen Kombinationen der Wirkstoffe gemäß E2.5)</li> </ul>
E2	<p>Prüfintervention: Behandlung mit Bupropion, Cytisin, Nicotin und Vareniclin, auch in Kombination untereinander, zur Tabakentwöhnung (siehe auch Abschnitt A2.1.2)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ E2.1: Bupropion</li> <li>▪ E2.2: Cytisin</li> <li>▪ E2.3: Vareniclin</li> <li>▪ E2.4: Nicotin<sup>b</sup></li> <li>▪ E2.5: verschiedene Kombinationen der Wirkstoffe Bupropion, Cytisin, Vareniclin und Nicotin</li> </ul>
E3	Vergleichsintervention: keine medikamentöse Therapie zur Tabakentwöhnung <sup>c</sup> (siehe auch Abschnitt A2.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.1.3 formuliert
E5	RCT
E6	Studiendauer: mindestens 6 Monate (siehe auch Abschnitt A2.1.5)
E7	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E8	Vollpublikation verfügbar <sup>d</sup>
<p>a. Das Alter der jeweils zu betrachtenden Population der Raucherinnen und Raucher ergibt sich aus der Zulassung der jeweiligen Wirkstoffe.</p> <p>b. Nicotin ist in verschiedenen Applikationsformen zugelassen. Nicht alle Applikationsformen von Nicotin sind für Jugendliche <math>\geq 12</math> und <math>&lt; 18</math> Jahre zugelassen. Nicotin ist der einzige zugelassene Wirkstoff, der auch bei Schwangeren angewendet werden kann.</p> <p>c. Davon ist ebenfalls die Anwendung von Placebo im Rahmen von placebokontrollierten Studien umfasst. Sofern zur Tabakentwöhnung in einer Studie unterstützende Maßnahmen bzw. nicht medikamentöse Verfahren (z. B. verhaltenstherapeutische Interventionen) eingesetzt wurden, wird vorausgesetzt, dass diese gleichermaßen sowohl bei Raucherinnen und Rauchern im Interventionsarm als auch bei denen im Vergleichsarm durchgeführt werden.</p> <p>d. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [81] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [82] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>	

### **A2.1.9 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf**

Sofern sich im Projektverlauf Änderungen im Zulassungsstatus der zu bewertenden Interventionen ergeben, werden die Kriterien für den Studieneinschluss gegebenenfalls an die neuen Zulassungsbedingungen angepasst. Die jeweils vorgenommenen Änderungen werden im Vorbericht beziehungsweise im Abschlussbericht explizit vermerkt.

#### **A2.1.10 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen**

Für die Einschlusskriterien E1 (Population), E2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Teilnehmerinnen und Teilnehmer diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien Subgruppenanalysen für Teilnehmerinnen und Teilnehmer vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien E1, E2 und E3 bei weniger als 80 % erfüllt sind, werden nur dann eingeschlossen, wenn Subgruppenanalysen für Teilnehmerinnen und Teilnehmer vorliegen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

## **A2.2 Informationsbeschaffung**

### **A2.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten**

Parallel zur Erstellung des Berichtsplans erfolgte eine Recherche nach systematischen Übersichten in MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews), der International HTA Database, sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).

Die Suche fand am 04.05.2022 statt. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A8.1. Die Selektion erfolgte durch 1 Person und wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Es wird geprüft, ob mindestens eine hochwertige und aktuelle systematische Übersicht infrage kommt, deren Informationsbeschaffung als Grundlage für die Bewertung verwendet werden kann (im Folgenden: Basis-SÜ). Dafür erfolgt eine Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung dieser systematischen Übersicht(en). Kann mindestens eine diesbezüglich hochwertige und aktuelle Basis-SÜ identifiziert werden, werden die zugrunde liegenden Studien beziehungsweise Dokumente von 1 Person auf ihre Relevanz für die vorliegende Bewertung geprüft und das Ergebnis von einer 2. Person überprüft. Bewertungen der eingeschlossenen Studien oder die Datenextraktion werden nicht übernommen.

Die finale Entscheidung, ob und wenn ja welche systematische(n) Übersicht(en) als Basis-SÜ herangezogen werden, erfolgt nach Fertigstellung des Berichtsplans anhand der darin festgelegten Kriterien. In jedem Fall werden die Referenzlisten der identifizierten

systematischen Übersichten hinsichtlich relevanter Primärstudien gesichtet (siehe Abschnitt A2.2.2).

### **A2.2.2 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien**

Für die umfassende Informationsbeschaffung wird eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten durchgeführt.

Für den Fall, dass mindestens eine systematische Übersicht als Basis-SÜ für die Informationsbeschaffung verwendet werden kann (siehe Abschnitt A2.2.1), wird diese für die Informationsbeschaffung von Studien für den von der Übersicht abgedeckten Zeitraum herangezogen. Dieser Teil der Informationsbeschaffung wird ergänzt um eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten für den nicht von der Übersicht abgedeckten Zeitraum.

Für den Fall, dass keine Basis-SÜ identifiziert werden kann, findet eine systematische Recherche für den gesamten relevanten Zeitraum statt.

Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

#### **Primäre Informationsquellen**

- bibliografische Datenbanken
  - MEDLINE
  - Embase
  - Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Studienregister
  - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
  - World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
  - European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register
  - European Medicines Agency. Clinical Trials Information System (CTIS)

Aufgrund der separaten Suchen in ClinicalTrials.gov und im EU Clinical Trials Registry, werden aus dem Suchergebnis des International Clinical Trials Registry Platform Search Portal Einträge dieser beiden Register entfernt.

Darüber hinaus wird in folgendem Studienregister, für die in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien, nach Ergebnisberichten gesucht:

- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Arzneimittel-Informationssystem

- Herstelleranfragen

Die Herstelleranfragen ermöglichen den Überblick über alle von Herstellern durchgeführten Studien unabhängig vom Publikationsstatus. Für potenziell relevante Studien aus den Herstellerangaben werden vollständige Studienunterlagen (i. d. R. vollständige Studienberichte) angefordert und in die Bewertung einbezogen. Alle Informationen zur Methodik und zu Ergebnissen, die in die Nutzenbewertung eingehen, werden im Bericht des IQWiG veröffentlicht. Angefragt werden folgende Hersteller:

- Aflofarm Deutschland GmbH (Cytisin)
- GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (Bupropion, Nicotin)
- Johnson & Johnson GmbH (Nicotin)
- Pfizer Pharma GmbH (Vareniclin)

Generikahersteller werden in diesem Kontext nicht berücksichtigt, da regelhaft ausschließlich Äquivalenzstudien zu erwarten sind.

#### **Weitere Informationsquellen und Suchtechniken**

- G-BA-Website und IQWiG-Website
- Anwendung weiterer Suchtechniken
  - Sichten von Referenzlisten identifizierter Süs
- Anhörung zu Berichtsplan und Vorbericht
- Autorenanfragen

#### **A2.2.3 Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene**

##### **Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten**

Die Suchen wurden auf das Publikationsdatum ab Januar 2015 eingeschränkt. Die MEDLINE Suchstrategie enthält Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen [60] sowie auf Humanstudien.

##### **Umfassende Informationsbeschaffung von Studien**

Mit den Suchstrategien werden folgende Publikationstypen ausgeschlossen: Kommentare (MEDLINE) und Editorials (MEDLINE, Embase), da diese i. d. R. keine Studien enthalten [83] sowie Conference Abstract und Conference Review (Embase) [60]. Außerdem enthalten die Suchstrategien Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen [60] sowie auf Humanstudien (MEDLINE, Embase). In der Embase Suche werden MEDLINE Datensätze und in der Cochrane Central Register of Controlled Trials Suche Einträge aus Studienregistern ausgeschlossen.



## **A2.2.4 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung**

Zu diesem Vorgehen gab es eine Änderung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.

### **Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Datenbanken**

Duplikate werden mit Hilfe von EndNote entfernt. Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 9) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

Alle Bewertungen erfolgen durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

### **Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen**

Die Rechercheergebnisse aus Studienregistern werden von 2 Personen unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet.

Rechercheergebnisse aus den darüber hinaus berücksichtigten Informationsquellen werden von 1 Person auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien werden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wird anschließend von einer 2. Person überprüft. Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

## **A2.3 Informationsbewertung und -synthese**

### **A2.3.1 Darstellung der Einzelstudien**

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert. Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht beschrieben.

Die relevanten Ergebnisse werden endpunktspezifisch pro Studie auf ihr jeweiliges Verzerrungspotenzial überprüft. Anschließend werden die Informationen zusammengeführt und analysiert. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die in den Abschnitten A2.3.3 bis A2.3.5 beschriebenen Verfahren eingesetzt.

Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Teilnehmerinnen und Teilnehmer basieren,

das heißt, wenn der Anteil der Teilnehmerinnen und Teilnehmer, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist.

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Teilnehmerinnen und Teilnehmer zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

### **A2.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird endpunktspezifisch für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Kriterien systematisch extrahiert und bewertet:

#### **A: Kriterien für die endpunktübergreifende Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Teilnehmerin oder des Teilnehmers sowie der behandelnden Personen
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

#### **B: Kriterien für die endpunktspezifische Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse**

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

Für die Ergebnisse randomisierter Studien wird das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als niedrig oder hoch eingestuft. Wird bereits hinsichtlich der unter (A) aufgeführten Kriterien ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial festgestellt, gilt dieses damit für alle Ergebnisse aller Endpunkte als hoch, unabhängig von der Bewertung endpunktspezifischer Aspekte. Andernfalls finden anschließend die unter (B) genannten Kriterien pro Endpunkt Berücksichtigung.

### **A2.3.3 Metaanalysen**

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend wird die Heterogenität des Studienpools anhand des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [84] untersucht. Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis ( $p \geq 0,05$ ), wird davon

ausgegangen, dass die Schätzung eines gemeinsamen (gepoolten) Effekts sinnvoll ist. Im Fall von mindestens 5 Studien erfolgt die Metaanalyse mithilfe des Modells mit zufälligen Effekten gemäß der Methode nach Knapp und Hartung unter Verwendung des Heterogenitätsschätzers nach Paule und Mandel [85]. Als Ergebnis wird der gemeinsame Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Weil die Heterogenität im Fall weniger Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, werden bei 4 oder weniger Studien gegebenenfalls Modelle mit festem Effekt verwendet. Dazu müssen die Studien ausreichend ähnlich sein und es darf keine Gründe geben, die gegen die Anwendung eines Modells mit festem Effekt sprechen. Ist ein Modell mit festem Effekt nicht vertretbar, so wird wie folgt verfahren: Da das bevorzugte Verfahren nach Knapp und Hartung im Fall von sehr wenigen (< 5) Studien extrem breite und nicht informative Konfidenzintervalle liefern kann, wird die Schätzung nach diesem Verfahren im Fall von 2 Studien im Regelfall nicht dargestellt. Im Fall von 3 oder mehr Studien wird zunächst geprüft, ob das Konfidenzintervall des Knapp-Hartung-Verfahrens schmaler ist als das Konfidenzintervall mittels des DerSimonian-Laird-Verfahrens. Ist dies der Fall, wird die Schätzung nach Knapp und Hartung mit Ad-hoc-Varianzkorrektur weiter betrachtet. Des Weiteren wird geprüft, ob das 95 %-Konfidenzintervall des Verfahrens nach Knapp und Hartung (ggf. mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) zu breit ist, z. B. wenn die Vereinigung der 95 %-Konfidenzintervalle der Einzelstudien enthalten ist. Ist dies nicht der Fall, wird das Knapp-Hartung-Konfidenzintervall zur Ableitung einer Nutzensaussage herangezogen, wenn das Ergebnis statistisch signifikant ist. Wird die Schätzung mittels Knapp und Hartung (ggf. mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) nicht herangezogen (regelmäßig im Fall von 2 Studien bzw. bei zu breitem 95 %-Konfidenzintervall) oder liegt kein statistisch signifikantes Ergebnis vor, so wird geprüft, ob das Verfahren nach DerSimonian und Laird ein statistisch signifikantes Ergebnis liefert. Ist dies der Fall, werden die Studienergebnisse qualitativ zusammengefasst. Ist das Ergebnis nach DerSimonian und Laird nicht statistisch signifikant, wird auf die qualitative Zusammenfassung verzichtet, da in diesem Fall auch ein korrektes Verfahren keinen statistisch signifikanten Effekt ergeben kann.

Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch signifikantes Ergebnis ( $p < 0,05$ ), wird im Fall von mindestens 5 Studien nur das Prädiktionsintervall dargestellt. Bei 4 oder weniger Studien erfolgt eine qualitative Zusammenfassung. In beiden Fällen wird außerdem untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt A2.3.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.3.5).

Abgesehen von den genannten Modellen können in bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung Alternativen wie z. B. das Betabinomialmodell bei binären Daten [86] angewendet werden.

### **A2.3.4 Sensitivitätsanalysen**

Bestehen Zweifel an der Robustheit von Ergebnissen wegen methodischer Faktoren, die beispielsweise durch die Wahl bestimmter Cut-off-Werte, Ersetzungsstrategien für fehlende Werte, Erhebungszeitpunkte oder Effektmaße begründet sein können, ist geplant, den Einfluss solcher Faktoren in Sensitivitätsanalysen zu untersuchen. Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestuftter Effekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt A2.3.6).

### **A2.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Ziel ist es, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Meta-regressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht
- Alter (12 bis 17 Jahre / 18 bis 65 Jahre / > 65 Jahre)
- psychische Komorbiditäten

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines (höheren) Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Teilnehmerinnen und Teilnehmern eingeschränkt werden (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt A2.3.6).

### **A2.3.6 Aussagen zur Beleglage**

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens oder (höheren) Schadens getroffen. Dabei sind 4 Abstufungen der Aussagesicherheit möglich: Es liegt

entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist von den in Tabelle 10 dargestellten Kriterien abhängig. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit.

Tabelle 10: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			gemeinsame Effektschätzung sinnvoll	gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll		
				Metaanalyse statistisch signifikant	konkludente Effekte <sup>a</sup>	
			deutlich	mäßig	nein	
Qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–
a. Unter konkludenten Effekten wird eine Datensituation verstanden, in der es möglich ist, einen Effekt im Sinne der Fragestellung abzuleiten, obwohl eine gemeinsame Effektschätzung nicht sinnvoll möglich ist (siehe Abschnitt 3.1.4 der Allgemeinen Methoden [60]).						

Abschließend erfolgt eine endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens. In diese übergreifende Bewertung wird auch die Datenvollständigkeit und die sich daraus möglicherweise ergebende Verzerrung aufgrund von Publikationsbias einbezogen, die zur Einschränkung des Fazits führen kann.

### **A3 Details der Ergebnisse**

#### **A3.1 Informationsbeschaffung**

##### **A3.1.1 Fokussierte Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten**

Von den 12 identifizierten systematischen Übersichten (siehe Abschnitt A6.1) wurde keine als Basis-SÜ herangezogen, da insbesondere Fragestellung 5 (Wirkstoff-Kombinationen) in den identifizierten systematischen Übersichten nicht vollumfänglich adressiert wurde.

##### **A3.1.2 Umfassende Informationsbeschaffung**

###### **A3.1.2.1 Primäre Informationsquellen**

###### **A3.1.2.1.1 Bibliografische Datenbanken**

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A8.1. Die letzte Suche fand am 24.08.2022 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A6.2.

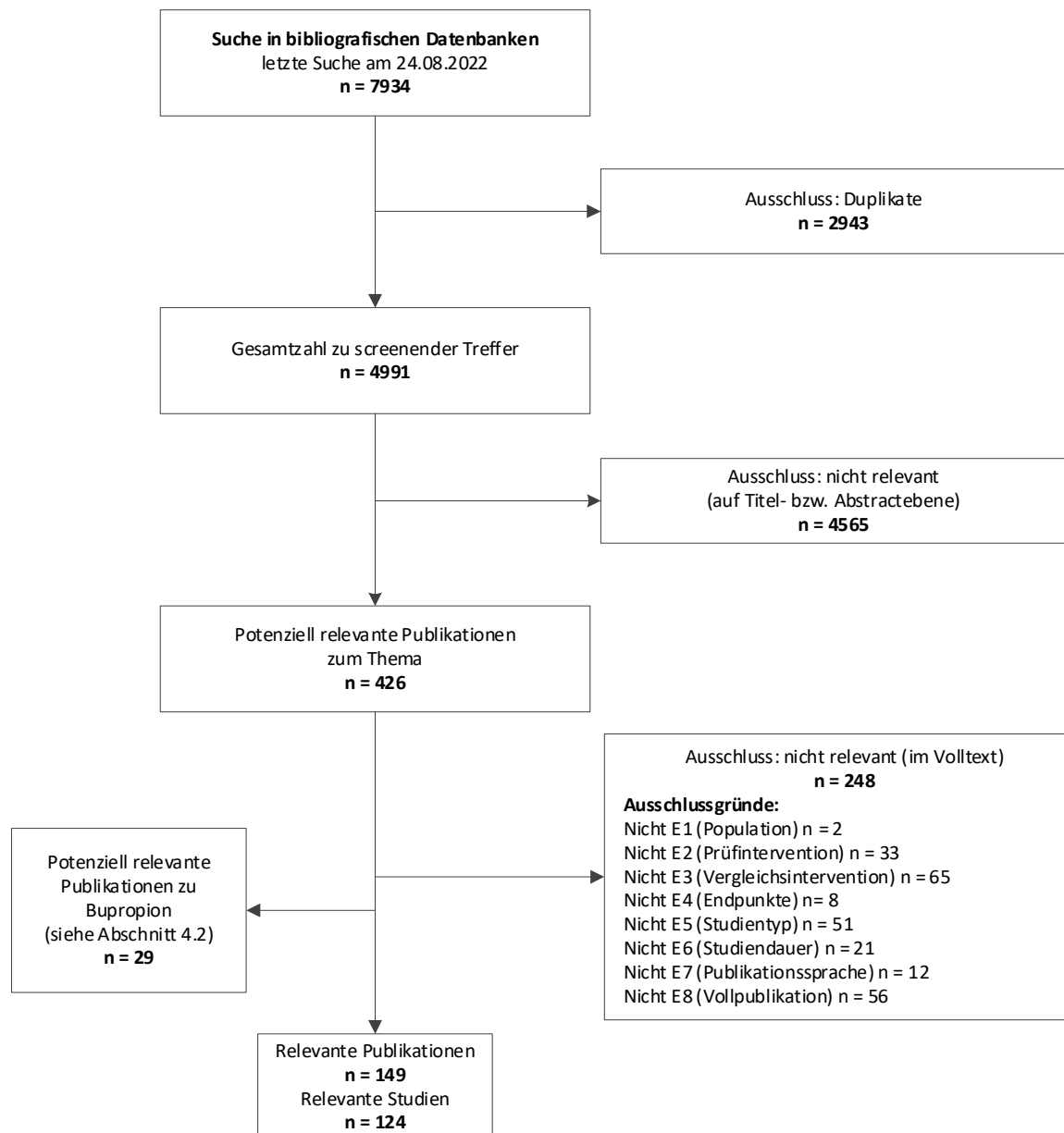


Abbildung 1: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion

### A3.1.2.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert (Tabelle 11).

Potenziell relevante Studien zu Bupropion (Fragestellungen 1 und 5) sind hier nicht dargestellt (siehe Abschnitt 4.2).

Tabelle 11: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studienregister-ID	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
<b>Fragestellung 2 – Cytisin</b>			
Dogar 2020	ISRCTN43811467	ISRCTN Register [87]	nein
West 2011	ISRCTN37568749	ISRCTN Register [88]	nein
<b>Fragestellung 3 – Vareniclin</b>			
A3051028	NCT00141206	ClinicalTrials.gov [89]	nein
A3051036	NCT00143364	ClinicalTrials.gov [90]	nein
A3051045	NCT00141167	ClinicalTrials.gov [91]	nein
A3051046	NCT00139750	ClinicalTrials.gov [92]	nein
A3051049	NCT00282984 2005-004411-29	ClinicalTrials.gov [93] EU Clinical Trials Register [94] AMIce [95]	ja ja ja
A3051054	NCT00285012 2005-004412-70	ClinicalTrials.gov [96] EU Clinical Trials Register [97]	ja ja
A3051072	NCT00644969	ClinicalTrials.gov [98]	ja
A3051075	NCT01370356 2010-021788-33	ClinicalTrials.gov [99] EU Clinical Trials Register [100] AMIce [101]	ja ja ja
A3051080	NCT00594204	ClinicalTrials.gov [102]	ja
A3051095	NCT00691483 2008-001497-33	ClinicalTrials.gov [103] EU Clinical Trials Register [104] AMIce [105]	ja ja ja
A3051122	NCT01078298 2009-014916-37	ClinicalTrials.gov [106] EU Clinical Trials Register [107] AMIce [108]	ja ja ja
A3051139	NCT01244061 2010-021789-31	ClinicalTrials.gov [109] EU Clinical Trials Register [110] AMIce [111]	ja ja ja
ANRS144 Inter- ACTIV	NCT00918307	ClinicalTrials.gov [112]	nein
Ashare 2019	NCT01710137	ClinicalTrials.gov [113]	ja
Bidwell 2017	NCT01228175	ClinicalTrials.gov [114]	ja
Bold 2019	NCT01553136	ClinicalTrials.gov [115]	ja
CHAMPIX ASTHMA	NCT02233231 2010-024208-81	ClinicalTrials.gov [116] EU Clinical Trials Register [117]	nein ja
Chen 2020	NCT02351167	ClinicalTrials.gov [118]	ja
Chengappa 2014	NCT01010204	ClinicalTrials.gov [119]	ja
Cinciripini 2013	NCT00507728	ClinicalTrials.gov [120]	ja
Cinciripini 2018	NCT00943618	ClinicalTrials.gov [121]	ja



Tabelle 11: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studienregister-ID	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
DIASMOKE	NCT01387425 2009-017599-26	ClinicalTrials.gov [122] EU Clinical Trials Register [123]	nein nein
EAGLES / CATS	NCT01456936 / NCT01574703 2010-022914-15	ClinicalTrials.gov [124,125] EU Clinical Trials Register [126] AMlce [127]	ja ja ja
EVITA	NCT00794573	ClinicalTrials.gov [128]	ja
Heydari 2012	IRCT138901111878N2	IRCT Register [129]	nein
Hughes 2011	NCT00595868	ClinicalTrials.gov [130]	ja
Hurt 2018	NCT01347112	ClinicalTrials.gov [131]	ja
KIS-IV	NCT02360631	ClinicalTrials.gov [132]	ja
Lerman 2015	NCT01314001	ClinicalTrials.gov [133]	ja
Nahvi 2014	NCT01027754	ClinicalTrials.gov [134]	ja
SAVE	NCT01694732	ClinicalTrials.gov [135]	nein
Stein 2013	NCT00790569	ClinicalTrials.gov [136]	ja
STOP	NCT01141855	ClinicalTrials.gov [137]	nein
<b>Fragestellung 4 – Nicotin</b>			
97-NITG-001	NCT00840242	ClinicalTrials.gov [138]	nein
A534252	NCT02354872	ClinicalTrials.gov [139]	nein
A6431111	NCT00882375 2008-006845-13	ClinicalTrials.gov [140] EU Clinical Trials Register [141] AMlce [142]	nein ja ja
Abdelghany 2022	PACTR201904758098529	Pan African Clinical Trials Register [143]	ja
Chen 2020	NCT02351167	ClinicalTrials.gov [118]	ja
CHN-Nicotine Mint Lozeng-002	NCT00985985	ClinicalTrials.gov [64]	ja
EAGLES / CATS	NCT01456936 / NCT01574703 2010-022914-15	ClinicalTrials.gov [124,125] EU Clinical Trials Register [126] AMlce [127]	ja ja ja
El-Mohandes 2013	NCT00341432	ClinicalTrials.gov [144]	nein
Gepner 2011 / Piper 2009	NCT00332644	ClinicalTrials.gov [145]	ja
Heydari 2012	IRCT138901111878N2	IRCT Register [129]	nein
Lerman 2015	NCT01314001	ClinicalTrials.gov [133]	ja
NICTDP3038	NCT02355665	ClinicalTrials.gov [146]	ja
NRA6430015	NCT00507975	ClinicalTrials.gov [147]	nein
Oncken 2008	NCT00115687	ClinicalTrials.gov [148]	nein
Oncken 2019	NCT01656733	ClinicalTrials.gov [149]	ja

Tabelle 11: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studienregister-ID	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
Pollak 2007	NCT00224419	ClinicalTrials.gov [150]	nein
Scherphof 2014	2009-017862-22 NTR3031	EU Clinical Trials Register [151] Netherlands Trial Register [152]	nein nein
SNAP	2004-002621-46 ISRCTN07249128	EU Clinical Trials Register [153] ISRCTN Register [154]	ja nein
Stein 2013	NCT00790569	ClinicalTrials.gov [136]	ja

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A8.2. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 01.09.2022 statt.

#### **A3.1.2.1.3 Herstelleranfragen**

Alle Hersteller unterschrieben die Vereinbarung zur Regelung der vollständigen Informationsübermittlung.

Der Hersteller von Bupropion, die GSK GmbH & Co. KG, hat jedoch nach Übermittlung der initialen Studienübersichten keine weiteren benötigten Daten wie Studienberichte oder Subgruppenanalysen zur Verfügung gestellt.

Es wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente übermittelt (Tabelle 12):

Tabelle 12: Durch Hersteller übermittelte relevante Studien bzw. Dokumente (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Hersteller	Verfügbare Dokumente
<b>Fragestellung 3 – Vareniclin</b>		
A3051007 / A3051018	Pfizer	Studienberichte [54,55]
A3051028	Pfizer	Studienbericht [56]
A3051036	Pfizer	Studienbericht [57]
A3051045	Pfizer	Studienbericht [33]
A3051046	Pfizer	Studienbericht [155]
A3051049	Pfizer	Studienbericht [46]
A3051054	Pfizer	Studienbericht [47]
A3051055	Pfizer	Studienbericht [42]
A3051072	Pfizer	Studienbericht [34]
A3051075	Pfizer	Studienbericht [35]
A3051080	Pfizer	Studienbericht [49]
A3051095	Pfizer	Studienbericht [53]
A3051122	Pfizer	Studienbericht [48]
A3051139	Pfizer	Studienbericht [50]
EAGLES / CATS	Pfizer	Studienberichte [27,28]
<b>Fragestellung 4 – Nicotin</b>		
94NNBT011	Johnson & Johnson	Studienbericht [74]
94NNBT012	Johnson & Johnson	Studienbericht [156]
96-NNCG-008	Johnson & Johnson	Studienbericht [36]
96-NNIN-016	Johnson & Johnson	Studienbericht [157]
97-NITG-001	Johnson & Johnson	Studienbericht [37]
980-CHC-1013-028	Johnson & Johnson	Studienbericht [158]
980-CHC-9021-013	Johnson & Johnson	Studienbericht [159]
98-NNCG-014	Johnson & Johnson	Studienbericht [160]
98-NNCG-017	Johnson & Johnson	Studienbericht [75]
98-NNIN-027	Johnson & Johnson	Studienbericht [161]
A6431111	Johnson & Johnson	Studienbericht [162]
CHN-Nicotine Mint Lozenge-002	GlaxoSmithKline Consumer Healthcare	Studienbericht [163]
EAGLES / CATS	Pfizer	Studienberichte [27,28]
NICLIB-9142-001	Johnson & Johnson	Studienbericht [76]
NICTDP3038	Johnson & Johnson	Studienbericht [164]
S1420015	GlaxoSmithKline Consumer Healthcare	Studienbericht [165]
T89NT01	Johnson & Johnson	Studienbericht [166]
T89NT07	Johnson & Johnson	Studienbericht [77]
T90NI01	Johnson & Johnson	Studienbericht [70]
T90NI02	Johnson & Johnson	Studienbericht [167]

Tabelle 12: Durch Hersteller übermittelte relevante Studien bzw. Dokumente (mehrseitige Tabelle)

<b>Studie</b>	<b>Hersteller</b>	<b>Verfügbare Dokumente</b>
T90NI03	Johnson & Johnson	Studienbericht [168]
T91NI04	Johnson & Johnson	Studienbericht [169]
T91NT08	Johnson & Johnson	Studienbericht [78]
T92NNIN002	Johnson & Johnson	Studienbericht [170]
T92NNIN003	Johnson & Johnson	Studienbericht [171]
T93NNPA004	Johnson & Johnson	Studienbericht [79]

Für die vorliegende Bewertung wurden für 39 Studien mit Studienberichten Anfragen zu Subgruppenanalysen nach FTZA- bzw. FTQ-Trennwerten für den maßgeblichen Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit an die Hersteller versendet. Eine Übersicht über diese Anfragen befindet sich in Tabelle 13. Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen. Für 2 Studien (CHN-Nicotine Mint Lozenge-002 und S1420015) wurden vom Hersteller GlaxoSmithKline Consumer Healthcare keine vollständigen Daten zu Subgruppenanalysen zur Verfügung gestellt.

Tabelle 13: Übersicht über Herstelleranfragen (mehreseitige Tabelle)

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
<b>Fragestellung 3 – Vareniclin</b>			
A3051007 / A3051018	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA-Trennwerten	ja	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA-Trennwerten
A3051028	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA-Trennwerten	ja	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA-Trennwerten
A3051036	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA-Trennwerten	ja	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA-Trennwerten
A3051045	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA-Trennwerten	ja	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA-Trennwerten
A3051046	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA-Trennwerten	ja	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA-Trennwerten
A3051049	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA-Trennwerten	ja	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA-Trennwerten
A3051054	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA-Trennwerten	ja	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA-Trennwerten
A3051055	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA-Trennwerten	ja	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA-Trennwerten
A3051072	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA-Trennwerten	ja	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA-Trennwerten
A3051075	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA-Trennwerten	ja	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA-Trennwerten
A3051080	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA-Trennwerten	ja	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA-Trennwerten
A3051095	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA-Trennwerten	ja	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA-Trennwerten
A3051122	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA-Trennwerten	ja	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA-Trennwerten
A3051139	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA-Trennwerten	ja	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA-Trennwerten
EAGLES / CATS	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA-Trennwerten	ja	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA-Trennwerten
<b>Fragestellung 4 – Nicotin</b>			
94NNBT011	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA/FTQ-Trennwerten	ja	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA/FTQ-Trennwerten
94NNBT012	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA/FTQ-Trennwerten	ja	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA/FTQ-Trennwerten
96-NNIN-016	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA/FTQ-Trennwerten	ja	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA/FTQ-Trennwerten
97-NITG-001	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA/FTQ-Trennwerten	ja	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA/FTQ-Trennwerten
980-CHC-1013-028	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA/FTQ-Trennwerten	ja	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA/FTQ-Trennwerten

Tabelle 13: Übersicht über Herstelleranfragen (mehrseitige Tabelle)

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
980-CHC-9021-013	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA/FTQ-Trennwerten	ja	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA/FTQ-Trennwerten
98-NNCG-014	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA/FTQ-Trennwerten	ja	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA/FTQ-Trennwerten
98-NNCG-017	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA/FTQ-Trennwerten	ja	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA/FTQ-Trennwerten
98-NNIN-027	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA/FTQ-Trennwerten	ja	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA/FTQ-Trennwerten
A6431111	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA/FTQ-Trennwerten	ja	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA/FTQ-Trennwerten
CHN-Nicotine Mint Lozenge-002	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA/FTQ-Trennwerten	ja	▪ Subgruppenanalysen liegen nur für den Trennwert FTZA $\geq 6$ vs. FTZA $< 6$ vor
EAGLES / CATS	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA/FTQ-Trennwerten	ja	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA/FTQ-Trennwerten
NICLIB-9142-001	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA/FTQ-Trennwerten	ja	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA/FTQ-Trennwerten
NICTDP3038	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA/FTQ-Trennwerten	ja	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA/FTQ-Trennwerten
S1420015	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA/FTQ-Trennwerten	ja	▪ Keine Subgruppenanalysen durchgeführt
T89NT01	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA/FTQ-Trennwerten	ja	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA/FTQ-Trennwerten
T89NT07	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA/FTQ-Trennwerten	ja	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA/FTQ-Trennwerten
T90NI01	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA/FTQ-Trennwerten	ja	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA/FTQ-Trennwerten
T90NI02	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA-Trennwerten	ja	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA/FTQ-Trennwerten
T90NI03	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA/FTQ-Trennwerten	ja	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA/FTQ-Trennwerten
T91NI04	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA/FTQ-Trennwerten	ja	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA/FTQ-Trennwerten
T91NT08	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA/FTQ-Trennwerten	ja	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA/FTQ-Trennwerten
T92NNIN002	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA/FTQ-Trennwerten	ja	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA/FTQ-Trennwerten
T92NNIN003	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA/FTQ-Trennwerten	ja	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA/FTQ-Trennwerten
T93NNPA004	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA/FTQ-Trennwerten	ja	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA/FTQ-Trennwerten

### **A3.1.2.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken**

Über weitere Informationsquellen und Suchtechniken identifizierte relevante Studien beziehungsweise Dokumente werden nachfolgend nur dargestellt, wenn sie nicht bereits über die primären Informationsquellen gefunden wurden.

#### **A3.1.2.2.1 G-BA-Website und IQWiG-Website**

Auf den Websites des G-BA und des IQWiG wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden wurden. Angaben zum Vorgehen finden sich in Abschnitt A8.3. Die Suche fand am 21.09.2022 statt.

#### **A3.1.2.2.2 Anwendung weiterer Suchtechniken**

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A6.1. Die Referenzlisten einer Auswahl der identifizierten systematischen Übersichten [21,23-25] wurden gesichtet. Bei der systematischen Übersicht Livingstone-Banks 2023 [23] handelt es sich dabei um eine Aktualisierung der zuvor identifizierten systematischen Übersicht Cahill 2016 [172].

Es wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden werden konnten:

Tabelle 14: Durch Anwendung weiterer Suchtechniken identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

<b>Studie</b>	<b>Verfügbare Dokumente ([Zitat])</b>
A3051028	Publikation [173]
A3051036	Publikation [174]
Lerman 2015	Publikation [175]
NRA6430015	Publikation [176]
Yudkin 2003	Publikation [177]
Oncken 2007	Publikation [178]
Segnan 1991	Publikation [179]
Tonnesen 1991	Publikation [180]

#### **A3.1.2.2.3 Anhörung**

Im Rahmen der Anhörung wurden keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente genannt, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurden.

#### A3.1.2.2.4 Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurden Autorenanfragen zu Fragestellung 2 (Cytisin) versendet (Tabelle 15). Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen.

Tabelle 15: Übersicht über Autorenanfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Dogar 2020	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA-Trennwerten	ja	▪ Verweis an die zuständige Statistikerin. Von dieser wurde jedoch bislang keine Antwort erhalten.
Vinnikov 2008	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA-Trennwerten	ja	▪ individuelle Patientendaten, die die Durchführung der Subgruppenanalysen nach FTZA-Trennwerten ermöglichen [181]
West 2011	▪ Subgruppenanalysen nach FTZA-Trennwerten	ja	▪ derzeit keine Kapazitäten die Anfrage zu beantworten

#### A3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte wurden insgesamt 136 relevante Studien für die Fragestellungen 2, 3 und 4 identifiziert (siehe auch Abbildung 1). 11 dieser Studien wurden nur aus nicht öffentlichen Quellen identifiziert.

Potenziell relevante Studien zu Bupropion (Fragestellungen 1 und 5) sind hier nicht dargestellt (siehe Abschnitt 4.2).



Tabelle 16: Studienpool der Nutzenbewertung (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Verfügbare Dokumente			
	Vollpublikation (in Fachzeit- schriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	Studienbericht aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)	Sonstige Dokumente
<b>Fragestellung 2 – Cytisin</b>				
Dogar 2020	ja [40]	ja [87] / nein	nein	nein
Vinnikov 2008	ja [39]	nein	nein	ja [181]
West 2011	ja [41]	ja [88] / nein	nein	nein
<b>Fragestellung 3 – Vareniclin</b>				
A3051007 / A3051018	ja [182]	nein	ja [54,55]	ja [183]
A3051028	ja [173,184]	ja [89] / nein	ja [56]	ja [183]
A3051036	ja [174,185]	ja [90] / nein	ja [57]	ja [183]
A3051045	ja [186]	ja [91] / nein	ja [33]	ja [183]
A3051046 <sup>a</sup>	ja [187]	ja [92] / nein	ja [155]	ja [183]
A3051049	ja [188]	ja [93-95] / ja [93-95]	ja [46]	ja [183]
A3051054	ja [189]	ja [96,97] / ja [96,97]	ja [47]	ja [183]
A3051055	ja [190]	nein	ja [42]	ja [183]
A3051072 <sup>a</sup>	ja [191]	ja [98] / ja [98]	ja [34]	ja [183]
A3051075 <sup>a</sup>	ja [192]	ja [99-101] / ja [99-101]	ja [35]	ja [183]
A3051080	ja [193]	ja [102] / ja [102]	ja [49]	ja [183]
A3051095	ja [194]	ja [103-105] / ja [103-105]	ja [53]	ja [183]
A3051122	ja [195]	ja [106-108] / ja [106-108]	ja [48]	ja [183]
A3051139	ja [196]	ja [109-111] / ja [109-111]	ja [50]	ja [183]
ANRS144 Inter-ACTIV	ja [43]	ja [112] / nein	nein	nein
Ashare 2019	ja [44]	ja [113] / ja [113]	nein	nein
Bidwell 2017 <sup>a</sup>	ja [197]	ja [114] / ja [114]	nein	nein
Bold 2019 <sup>a</sup>	ja [198]	ja [115] / ja [115]	nein	nein
CHAMPIX ASTHMA <sup>a</sup>	ja [199]	ja [116,117] / ja [117]	nein	nein
Chen 2020 <sup>a</sup>	ja [32]	ja [118] / ja [118]	nein	nein
Chengappa 2014 <sup>a</sup>	ja [200]	ja [119] / ja [119]	nein	nein
Cinciripini 2013	ja [51]	ja [120] / ja [120]	nein	nein
Cinciripini 2018	ja [52]	ja [121] / ja [121]	nein <sup>b</sup>	nein
DIASMOKE	ja [201,202]	ja [122,123] / nein	nein	nein
EAGLES / CATS	ja [203-210]	ja [124-127] / ja [124-127]	ja [27,28]	ja [183]
EVITA	ja [45,59,211]	ja [128] / ja [128]	nein	nein
Heydari 2012 <sup>a</sup>	ja [29]	ja [129] / nein	nein	nein
Hughes 2011 <sup>a</sup>	ja [212]	ja [130] / ja [130]	nein	nein
Hurt 2018 <sup>a</sup>	ja [213]	ja [131] / ja [131]	nein	nein

Tabelle 16: Studienpool der Nutzenbewertung (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Verfügbare Dokumente			
	Vollpublikation (in Fachzeit- schriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	Studienbericht aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)	Sonstige Dokumente
KIS-IV <sup>a</sup>	ja [214]	ja [132] / ja [132]	nein	nein
Lerman 2015 <sup>a</sup>	ja [30,175]	ja [133] / ja [133]	nein	nein
Nahvi 2014 <sup>a</sup>	ja [215]	ja [134] / ja [134]	nein	nein
Niaura 2008	ja [58]	nein	nein	nein
SAVE <sup>a</sup>	ja [216]	ja [135] / nein	nein	nein
Stein 2013	ja [31]	ja [136] / ja [136]	nein	nein
Steinberg 2011 <sup>a</sup>	ja [217]	nein	nein	nein
STOP <sup>a</sup>	ja [218-220]}	ja [137] / nein	nein	nein
Wong 2012 <sup>a</sup>	ja [221]	nein	nein	nein
<b>Fragestellung 4 – Nicotin</b>				
94NNBT011	nein	nein	ja [74]	ja [222]
94NNBT012	nein	nein	ja [156]	ja [222]
96-NNCG-008 <sup>a</sup>	nein	nein	ja [36]	nein
96-NNIN-016	nein	nein	ja [157]	ja [222]
97-NITG-001 <sup>a</sup>	ja [223]	ja [138] / nein	ja [37]	ja [222]
980-CHC-1013-028	ja [224]	nein	ja [158]	ja [222]
980-CHC-9021-013	nein	nein	ja [159]	ja [222]
98-NNCG-014	ja [225]	nein	ja [160]	ja [222]
98-NNCG-017	nein	nein	ja [75]	ja [222]
98-NNIN-027	nein	nein	ja [161]	ja [222]
A534252 <sup>a</sup>	ja [226]	ja [139] / nein	nein	nein
A6431111	nein	ja [140-142] / ja [141,142]	ja [162]	ja [222]
Abdelghany 2022	ja [65]	ja [143] / ja [143]	nein	nein
Areechon 1988 <sup>a</sup>	ja [227]	nein	nein	nein
Bock 2010 <sup>a</sup>	ja [228]	nein	nein	nein
Bolliger 2000	ja [73,229]	nein	nein	nein
Campbell 1991 <sup>a</sup>	ja [230]	nein	nein	nein
Chan 2011 <sup>a</sup>	ja [231]	nein	nein	nein
Chen 2020 <sup>a</sup>	ja [32]	ja [118] / ja [118]	nein	nein
CHN-Nicotine Mint Lozenge-002	ja [232]	ja [64] / ja [64]	ja [163]	ja [233]
Cinciripini 1996 <sup>a</sup>	ja [234]	nein	nein	nein
Cooper 2005 <sup>a</sup>	ja [235]	nein	nein	nein
Cummins 2016 <sup>a</sup>	ja [236]	nein	nein	nein
Daughton 1998	ja [237]	nein	nein	nein

Tabelle 16: Studienpool der Nutzenbewertung (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Verfügbare Dokumente			
	Vollpublikation (in Fachzeit- schriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	Studienbericht aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)	Sonstige Dokumente
EAGLES / CATS	ja [203-210]	ja [124-127] / ja [124-127]	ja [27,28]	ja [183]
El-Mohandes 2013 <sup>a</sup>	ja [238]	ja [144] / nein	nein	nein
Etter 2002 <sup>a</sup>	ja [239-241]	nein	nein	nein
Fagerstrom 1982 <sup>a</sup>	ja [242]	nein	nein	nein
Fee 1982 <sup>a</sup>	ja [243]	nein	nein	nein
Fiore 1994 <sup>a</sup>	ja [244]	nein	nein	nein
Fortmann 1995 <sup>a</sup>	ja [245]	nein	nein	nein
Gallagher 2007 <sup>a</sup>	ja [246]	nein	nein	nein
Garvey 2000	ja [71]	nein	nein	nein
Gepner 2011 / Piper 2009 <sup>a</sup>	ja [247,248]	ja [145] / ja [145]	nein	nein
Gilbert 1989 <sup>a</sup>	ja [249]	nein	nein	nein
Gourlay 1995	ja [250]	nein	nein	nein
Hall 1985 <sup>a</sup>	ja [251]	nein	nein	nein
Hall 1987 <sup>a</sup>	ja [252]	nein	nein	nein
Harackiewicz 1988	ja [63]	nein	nein	nein
Heydari 2012 <sup>a</sup>	ja [29]	ja [129] / nein	nein	nein
Hill 1993 <sup>a</sup>	ja [253]	nein	nein	nein
Hjalmarson 1984	ja [68]	nein	nein	nein
Hollis 2007 <sup>a</sup>	ja [254]	nein	nein	nein
Hotham 2006 <sup>a</sup>	ja [255]	nein	nein	nein
Huber 1988 <sup>a</sup>	ja [256]	nein	nein	nein
Huber 2003 <sup>a</sup>	ja [257]	nein	nein	nein
Hughes 1989	ja [258]	nein	nein	nein
Hughes 1990	ja [259]	nein	nein	nein
Hughes 1991 <sup>a</sup>	ja [260,261]	nein	nein	nein
Hughes 1999 <sup>a</sup>	ja [262]	nein	nein	nein
Hughes 2003	ja [67]	nein	nein	nein
Hurt 1994 <sup>a</sup>	ja [263]	nein	nein	nein
Jamrozik 1984 <sup>a</sup>	ja [264]	nein	nein	nein
Jensen 1990	ja [265]	nein	nein	nein
Jorenby 1999	ja [72,266]	nein	nein	nein
Joseph 1996	ja [66]	nein	nein	nein
Joyce 2008 <sup>a</sup>	ja [267]	nein	nein	nein
Killen 1990 <sup>a</sup>	ja [268,269]	nein	nein	nein

Tabelle 16: Studienpool der Nutzenbewertung (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Verfügbare Dokumente			
	Vollpublikation (in Fachzeit- schriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	Studienbericht aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)	Sonstige Dokumente
Killen 1997 <sup>a</sup>	ja [270]	nein	nein	nein
Kinnunen 2008 <sup>a</sup>	ja [271]	nein	nein	nein
Lerman 2015 <sup>a</sup>	ja [30]	ja [133] / ja [133]	nein	nein
Malhotra 2022 <sup>a</sup>	ja [272]	nein	nein	nein
McGovern 1992 <sup>a</sup>	ja [273]	nein	nein	nein
Moolchan 2005 <sup>a</sup>	ja [274]	nein	nein	nein
Niaura 1994 <sup>a</sup>	ja [275]	nein	nein	nein
Niaura 1999 <sup>a</sup>	ja [276]	nein	nein	nein
NICLIB-9142-001	nein	nein	ja [76]	ja [222]
NICTDP3038	ja [277]	ja [146] / ja [146]	ja [164]	ja [222]
NRA6430015 <sup>a</sup>	ja [176,278]	ja [147] / nein	nein	nein
Oncken 2007 <sup>a</sup>	ja [178,279]	nein	nein	nein
Oncken 2008 <sup>a</sup>	ja [280]	ja [148] / nein	nein	nein
Oncken 2019 <sup>a</sup>	ja [281]	ja [149] / ja [149]	nein	nein
Ortega 2011 <sup>a</sup>	ja [282]	nein	nein	nein
Pai 2012 <sup>a</sup>	ja [283]	nein	nein	nein
Pirie 1992	ja [61]	nein	nein	nein
Pollak 2007 <sup>a</sup>	ja [284]	ja [150] / nein	nein	nein
Prapavessis 2007	ja [62]	nein	nein	nein
Puska 1979 <sup>a</sup>	ja [285]	nein	nein	nein
Rennard 2006 <sup>a</sup>	ja [286]	nein	nein	nein
S1420015	ja [287]	nein	ja [165]	ja [233]
Scherphof 2014 <sup>a</sup>	ja [288]	ja [151,152] / nein	nein	nein
Segnan 1991 <sup>a</sup>	ja [179,289]	nein	nein	nein
Shiffman 2002	ja [290-292]	nein	nein	nein
SNAP <sup>a</sup>	ja [293-295]	ja [153,154] / ja [153]	nein	nein
Stein 2013	ja [31]	ja [136] / ja [136]	nein	nein
T89NT01	ja [180,296-298]	nein	ja [166]	ja [222]
T89NT07	ja [299]	nein	ja [77]	ja [222]
T90NI01	nein	nein	ja [70]	ja [222]
T90NI02	nein	nein	ja [167]	ja [222]
T90NI03	ja [300]	nein	ja [168]	ja [222]
T91NI04	ja [301]	nein	ja [169]	ja [222]
T91NT08	nein	nein	ja [78]	ja [222]

Tabelle 16: Studienpool der Nutzenbewertung (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Verfügbare Dokumente			
	Vollpublikation (in Fachzeit- schriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	Studienbericht aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)	Sonstige Dokumente
T92NNIN002	ja [302]	nein	ja [170]	ja [222]
T92NNIN003	ja [303]	nein	ja [171]	ja [222]
T93NNPA004	ja [304]	nein	ja [79]	ja [222]
Tonnesen 2012	ja [80]	nein	nein	nein
Uyar 2007 <sup>a</sup>	ja [305]	nein	nein	nein
Wisborg 2000 <sup>a</sup>	ja [306]	nein	nein	nein
Wong 1999	ja [69]	nein	nein	nein
Yudkin 2003 <sup>a</sup>	ja [177,307]	nein	nein	nein
<p>a. Die Ergebnisse der Studie wurden für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Es wurden aus dem Studienpool nur Studien mit berichtetem Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit berücksichtigt, siehe Abschnitt 4.1.</p> <p>b. Details zu dieser Studie wurden nicht beim pU angefragt, da laut pU in der Studie eine nicht fachinformationskonforme Dosierung eingesetzt wurde. Laut Publikation entspricht die eingesetzte Dosierung jedoch einer fachinformationskonformen Anwendung. Die Studie wird daher auf Basis der Publikation zur Bewertung herangezogen.</p> <p>pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>				

### A3.1.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse

Es wurden keine relevanten Studien ohne berichtete Ergebnisse für die Fragestellungen 2, 3 und 4 identifiziert. Zu den Fragestellungen 1 und 5 siehe Abschnitt 4.2.

## A3.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

### A3.2.1 Cytisin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung (Fragestellung 2)

#### A3.2.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen – Cytisin

Tabelle 17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Cytisin vs. Placebo

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Personen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
Dogar 2020	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene <sup>b</sup> Raucherinnen und Raucher mit Lungentuber- kulose	Cytisin (N = 1239) Placebo (N = 1233)	Screening: k. A.  Behandlung: 25 Tage  Beobachtung: 12 Monate	32 Studienzentren in Bangladesch und Pakistan  06/2017–04/2018 <sup>c</sup>	primär: dauerhafte Rauchfreiheit (Monat 6) sekundär: 7-Tage- Punktprävalenz, dauerhafte Rauchfreiheit (Monat 12), Morbidität, UEs
Vinnikov 2008	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher ohne schwere Erkrankungen	Cytisin (N = 85) Placebo (N = 86)	Screening: 2 Wochen  Behandlung: 25 Tage  Beobachtung: 26 Wochen	1 Zentrum in Kirgisistan  Zeitraum: k. A.	primär: dauerhafte Rauchfreiheit (Tag 5–Ende Woche 8 und Tag 5–Ende Woche 26) sekundär: gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
West 2011	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher ohne psychiatrische Erkrankungen	Cytisin (N = 370) Placebo (N = 370)	Screening: k. A.  Behandlung: 25 Tage  Beobachtung: 12 Monate	1 Zentrum in Polen  12/2007–09/2010	primär: dauerhafte Rauchfreiheit (Monat 12) sekundär: 7-Tage- Punktprävalenz, dauerhafte Rauchfreiheit (Monat 6), UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu patientenrelevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. &gt; 18 Jahre in Bangladesch und &gt; 15 Jahre in Pakistan</p> <p>c. Rekrutierungszeitraum</p> <p>k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter bzw. eingeschlossener Raucherinnen und Raucher; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 18: Charakterisierung der Studienpopulationen (Cytisin) – Alter, Geschlecht und Abstammung

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Alter [12–17 / 18–65 / > 65 Jahre] %	Geschlecht [w / m] %	Abstammung [weiß / schwarz / asiatisch / andere] %
<b>Dogar 2020</b>					
Cytisin	1239	43 (14)	k. A.	1 / 99	k. A.
Placebo	1233	42 (14)	k. A.	1 / 99	k. A.
<b>Vinnikov 2008</b>					
Cytisin	85	38 (8)	k. A.	1 / 99	k. A.
Placebo	86	39 (10)	k. A.	5 / 95	k. A.
<b>West 2011</b>					
Cytisin	370	48 (13)	k. A.	51 <sup>b</sup> / 49	k. A.
Placebo	370	49 (13)	k. A.	56 <sup>b</sup> / 44	k. A.
<p>a. Anzahl randomisierter Raucherinnen und Raucher. Werte, die auf anderen Personenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Raucherinnen und Raucher; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>					

Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulationen (Cytisin) – Rauchverhalten sowie Studien- / Therapieabbruch

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Raucherjahre [Jahre] MW [Spannweite] bzw. (SD)	Durchschnittliche Zahl Zigaretten pro Tag MW [Spannweite] bzw. (SD)	Abstinenzversuche [0 / ≥ 1 ] %	FTZA / FTQ MW (SD)	FTZA / FTQ [0–3 / 4–6 / 7– 10 bzw. 7–11 <sup>b</sup> ] %	Studien- / Therapie- abbruch n (%)
<b>Dogar 2020</b>							
Cytisin	1239	23,4 (14,2)	11,1 (8,1)	74 <sup>c</sup> / 26	k. A.	k. A.	51 (4 <sup>c</sup> ) / k. A.
Placebo	1233	23,3 (13,8)	11,0 (9,0)	73 <sup>c</sup> / 27	k. A.	k. A.	46 (4 <sup>c</sup> ) / k. A.
<b>Vinnikov 2008</b>							
Cytisin	85	19,8 (7,7)	21,7 (6,9)	MW (SD): 3,4 (3,3)	5,3 (1,4)	0 <sup>c</sup> / 85 <sup>c</sup> / 15 <sup>c</sup>	10 (12 <sup>c</sup> ) / k. A.
Placebo	86	17,7 (7,5)	21,9 (7,0)	MW (SD): 3,2 (3,2)	5,3 (1,7)	3 <sup>c</sup> / 77 <sup>c</sup> / 20 <sup>c</sup>	16 (19 <sup>c</sup> ) / k. A.
<b>West 2011</b>							
Cytisin	370	28,1 (11,6)	23,0 (8,7)	17 <sup>c</sup> / 83	6,3 (2,1)	k. A.	79 (21 <sup>c</sup> ) / 18 (5 <sup>c</sup> )
Placebo	370	28,6 (11,7)	22,5 (9,6)	19 <sup>c</sup> / 81	6,1 (2,2)	k. A.	89 (24 <sup>c</sup> ) / 12 (3 <sup>c</sup> )
<p>a. Anzahl randomisierter Raucherinnen und Raucher. Werte, die auf anderen Personenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. Im FTZA können Werte zwischen 0 und 10 erreicht werden, im FTQ können Werte zwischen 0 und 11 erreicht werden.</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>FTQ: Fagerström Tolerance Questionnaire; FTZA: Fagerström-Test für Zigarettenabhängigkeit; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Raucherinnen und Raucher; n: Anzahl Raucherinnen und Raucher mit Ereignis; SD: Standardabweichung</p>							



Tabelle 20: Angaben zu Vorerkrankungen (Cytisin)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	COPD n (%)	Asthma n (%)	Kardiovaskuläre Erkrankungen n (%)	Diabetes mellitus n (%)	Psychiatrische Erkrankungen n (%)	Depression n (%)	Schizophrenie oder schizoaffektive Störung n (%)	Suchterkrankungen n (%)
<b>Dogar 2020</b>									
Cytisin	1239	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	1233	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<b>Vinnikov 2008</b>									
Cytisin	85	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	86	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<b>West 2011</b>									
Cytisin	370	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	370	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
a. Anzahl randomisierter Raucherinnen und Raucher. Werte, die auf anderen Personenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant									
COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Raucherinnen und Raucher; n: Anzahl Raucherinnen und Raucher mit Ereignis									

### A3.2.2 Vareniclin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung (Fragestellung 3)

#### A3.2.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen – Vareniclin

Tabelle 21: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Herstellerstudien) – RCT, direkter Vergleich: Vareniclin vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Personen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
A3051007 / A3051018	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher ohne schwere Erkrankungen	Vareniclin (N = 518) ▪ 1 mg/Tag ohne Titration (N = 129) <sup>b</sup> ▪ 1 mg/Tag (N = 130) <sup>b</sup> ▪ 2 mg/Tag ohne Titration (N = 129) <sup>b</sup> ▪ 2 mg/Tag (N = 130) Placebo (N = 129)	Screening: k. A.  Behandlung: 12 Wochen  Beobachtung: 52 Wochen (12 Wochen Hauptstudie + 40 Wochen Extensionsstudie A3051018 <sup>c</sup> )	10 Zentren in den USA  Hauptstudie: 09/2001–10/2002  Extension: 12/2001–07/2003	<u>Hauptstudie:</u> primär: 4-wöchige- Abstinenzrate (Woche 9-12 und Woche 4-7) sekundär: gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs <u>Extension:</u> primär: dauerhafte Rauchfreiheit (Woche 9-52) sekundär: dauerhafte Rauchfreiheit, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
A3051028	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher ohne schwere Erkrankungen	Vareniclin (N = 352) Bupropion (N = 329) <sup>b</sup> Placebo (N = 344)	Screening: k. A.  Behandlung: 12 Wochen  Beobachtung: 52 Wochen	19 Zentren in den USA  06/2003–04/2005	primär: 4-wöchige- Abstinenzrate (Woche 9-12) sekundär: dauerhafte Rauchfreiheit, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
A3051036	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher ohne schwere Erkrankungen	Vareniclin (N = 344) Bupropion (N = 342) <sup>b</sup> Placebo (N = 341)	Screening: k. A.  Behandlung: 12 Wochen  Beobachtung: 52 Wochen	14 Zentren in den USA  06/2003–03/2005	primär: 4-wöchige Abstinenzrate (Woche 9-12) sekundär: dauerhafte Rauchfreiheit, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 21: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Herstellerstudien) – RCT, direkter Vergleich: Vareniclin vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Personen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
A3051045	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher ohne schwere Erkrankungen	Vareniclin (N = 126) Placebo (N = 124)	Screening: k. A.  Behandlung: 12 Wochen  Beobachtung: 24 Wochen	10 Zentren in Korea und Taiwan  02/2005–01/2006	primär: 4-wöchige Abstinenzrate (Woche 9-12) sekundär: dauerhafte Rauchfreiheit, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
A3051049	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher mit stabiler kardiovaskulärer Erkrankung	Vareniclin (N = 353) Placebo (N = 350)	Screening: k. A.  Behandlung: 12 Wochen  Beobachtung: 52 Wochen	39 Zentren in Argentinien Australien, Brasilien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Kanada, Korea, Mexiko, Niederlande, Tschechien, Taiwan und den USA  02/2006–08/2008	primär: 4-wöchige Abstinenzrate (Woche 9-12) sekundär: dauerhafte Rauchfreiheit UEs
A3051054	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher mit leichter oder mittelschwerer COPD	Vareniclin (N = 250) Placebo (N = 254)	Screening: k. A.  Behandlung: 12 Wochen  Beobachtung: 52 Wochen	27 Zentren in Frankreich, Italien, Spanien und den USA  05/2006–04/2009	primär: 4-wöchige Abstinenzrate (Woche 9-12) sekundär: dauerhafte Rauchfreiheit, Morbidität, UEs
A3051055	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher ohne schwere Erkrankungen	Vareniclin (N = 165) Placebo (N = 168)	Screening: bis 14 Tage  Behandlung: 12 Wochen  Beobachtung: 24 Wochen	15 Zentren in China, Singapur und Taiwan  09/2006–06/2007	primär: 4-wöchige Abstinenzrate (Woche 9-12) sekundär: dauerhafte Rauchfreiheit, UEs

Tabelle 21: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Herstellerstudien) – RCT, direkter Vergleich: Vareniclin vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Personen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
A3051080	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher ohne schwere Erkrankungen	Vareniclin (N = 394) Placebo (N = 199)	Screening: k. A.  Behandlung: 12 Wochen  Beobachtung: 24 Wochen	42 Zentren in Ägypten, Brasilien, Costa Rica, Jordanien, Kolumbien, Libanon, Mexiko, Saudi- Arabien, Südafrika, Venezuela und den Vereinigten Arabischen Emiraten  04/2008–08/2009	primär: 4-wöchige Abstinenzrate (Woche 9-12) sekundär: dauerhafte Rauchfreiheit, UEs
A3051095	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher ohne schwere Erkrankungen	Vareniclin (N = 493) Placebo (N = 166)	Screening: k. A.  Behandlung: 12 Wochen  Beobachtung: 24 Wochen	33 Zentren in Argentinien, Brasilien, China, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Kanada, Korea, Mexiko Ungarn, Taiwan, Tschechien und den USA  09/2008–12/2009	primär: 4-wöchige Abstinenzrate (Woche 9-12) sekundär: dauerhafte Rauchfreiheit, UEs
A3051122	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher mit Major Depression	Vareniclin (N = 256) Placebo (N = 269)	Screening: bis 10 Tage  Behandlung: 12 Wochen  Beobachtung: 52 Wochen	38 Zentren in Europa und den USA  03/2010–06/2012	primär: 4-wöchige Abstinenzrate (Woche 9-12) sekundär: dauerhafte Rauchfreiheit, Morbidität, UEs

Tabelle 21: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Herstellerstudien) – RCT, direkter Vergleich: Vareniclin vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Personen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
EAGLES / CATS	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kohorte mit stabiler psychiatrischer Erkrankung oder</li> <li>▪ Kohorte ohne psychiatrische Erkrankung</li> </ul>	Vareniclin (N = 2037) Bupropion (N = 2034) <sup>b</sup> Nicotin transdermales Pflaster (N = 2038) <sup>b</sup> Placebo (N = 2035)	Screening: k. A.  Behandlung: 12 Wochen  Beobachtung: 24 Wochen (optionale 28-wöchige Nachbeobachtung in der Extensionsstudie CATS <sup>c</sup> )	150 Zentren in Argentinien, Australien, Brasilien, Bulgarien, Chile, Dänemark, Deutschland, Finnland, Kanada, Mexiko, Neuseeland, Russland, Slowakei, Spanien, Südafrika und den USA  11/2011–07/2015 (Hauptstudie + Extension)	<u>Hauptstudie:</u> primär: neuropsychiatrische UEs sekundär: dauerhafte Rauchfreiheit, Morbidität, UEs <u>Extension:</u> primär: kardiovaskuläre UEs sekundär: dauerhafte Rauchfreiheit, UEs
A3051139	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher mit Vareniclin-Vorbehandlung ohne schwere Erkrankungen	Vareniclin (N = 251) Placebo (N = 247)	Screening: bis 10 Tage  Behandlung: 12 Wochen  Beobachtung: 52 Wochen	36 Zentren in Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Kanada, Tschechien und den USA  12/2010–11/2012	primär: 4-wöchige Abstinenzrate (Woche 9-12) sekundär: dauerhafte Rauchfreiheit UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu patientenrelevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Der Arm ist für die vorliegende Fragestellung nicht relevant und wird in den weiteren Tabellen nicht mehr aufgeführt.</p> <p>c. An der Extensionsstudie durften auch Raucherinnen und Raucher teilnehmen, welche die 12 Wochen Behandlung nicht abgeschlossen, oder mit dem Rauchen nicht aufgehört hatten.</p> <p>COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter Raucherinnen und Raucher; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 22: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Investigator-initiierte Studien) – RCT, direkter Vergleich: Vareniclin vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Personen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
ANRS144 Inter-ACTIV	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher mit HIV	Vareniclin (N = 123) Placebo (N = 125)	Screening: 4 Wochen  Behandlung: 12 Wochen <sup>b</sup>  Beobachtung: 48 Wochen	30 Zentren in Frankreich  10/2009–06/2014	primär: dauerhafte Rauchfreiheit (Woche 9-48)  sekundär: gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
Ashare 2019	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher mit HIV	Vareniclin (N = 89) Placebo (N = 90)	Screening: k. A.  Behandlung: 12 Wochen  Beobachtung: 24 Wochen	1 Zentrum in den USA  10/2012–09/2018	primär: 7 Tage Punktprävalenz (Woche 12 und 24)  sekundär: dauerhafte Rauchfreiheit, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
Cinciripini 2013	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher ohne schwere Erkrankungen	Vareniclin (N = 86) Placebo (N = 106) Bupropion (N = 102) <sup>c</sup>	Screening: 2 Wochen  Behandlung: 12 Wochen  Beobachtung: 24 Wochen	1 Zentrum in den USA  12/2005–12/2019	primär: Abstinenz zum Behandlungsende  sekundär: dauerhafte Rauchfreiheit, UEs
Cinciripini 2018	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher ohne schwere Erkrankungen	Vareniclin (N = 166) Placebo (N = 56) Vareniclin + Bupropion (N = 163) <sup>c</sup>	Screening: 4 Wochen  Behandlung: 12 Wochen  Beobachtung: 52 Wochen	1 Zentrum in den USA  05/2010–09/2021	primär: Abstinenz zu Monat 12  sekundär: dauerhafte Rauchfreiheit, UEs
DIASMOKE	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher mit Diabetes mellitus Typ 2	Vareniclin (N = 150) Placebo (N = 150)	Screening: 2 Wochen  Behandlung: 12 Wochen  Beobachtung: 52 Wochen	5 Zentren in Italien  06/2011–12/2015	primär: dauerhafte Rauchfreiheit (Woche 9-24)  sekundär: dauerhafte Rauchfreiheit, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 22: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Investigator-initiierte Studien) – RCT, direkter Vergleich: Vareniclin vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Personen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
EVITA	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher mit akutem Koronarsyndrom	Vareniclin (N = 151) Placebo (N = 151)	Screening: k. A.  Behandlung: 12 Wochen  Beobachtung: 52 Wochen	40 Zentren in Kanada und den USA  09/2009–12/2015	primär: 7 Tage Punktprävalenz zu Woche 24  sekundär: dauerhafte Rauchfreiheit, UEs
Niaura 2008	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher ohne schwere Erkrankungen	Vareniclin (N = 160) Placebo (N = 160)	Screening: k. A.  Behandlung: 12 Wochen  Beobachtung: 52 Wochen	5 Zentren in den USA  12/2001–6/2003	primär: dauerhafte Rauchfreiheit (Woche 4–7, Woche 9–12, Woche 9–52) sekundär: dauerhafte Rauchfreiheit, UEs
Stein 2013	RCT, doppelblind <sup>d</sup> , parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher in Methadonbe- handlung	Vareniclin (N = 137) Placebo (N = 45) Nicotin transdermales Pflaster / Nicotinkaugummi (N = 133) <sup>c</sup>	Screening: k. A.  Behandlung: 24 Wochen  Beobachtung: 6 Monate	9 Zentren in den USA  08/2008–10/2012	primär: 7 Tage Punktprävalenz (zu Monat 6)  sekundär: dauerhafte Rauchfreiheit, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu patientenrelevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Teilnehmende, die vor Woche 24 das Rauchen wieder begonnen hatten wurde eine zusätzliche offene Behandlung mit Vareniclin über 12 Wochen angeboten und gingen in die Auswertungen als Rauchende ein.</p> <p>c. Der Arm ist für die vorliegende Fragestellung nicht relevant und wird in den weiteren Tabellen nicht mehr aufgeführt.</p> <p>d. gilt nur für den Vergleich Vareniclin vs. Placebo</p> <p>HIV: humanes Immundefizienzvirus; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter bzw. eingeschlossener Raucherinnen und Raucher; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 23: Charakterisierung der Studienpopulationen (Vareniclin, Herstellerstudien) – Alter, Geschlecht und Abstammung (mehrseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Alter [12–17 / 18–65 / > 65 Jahre] %	Geschlecht [w / m] %	Abstammung [weiß / schwarz / asiatisch / andere] %
<b>A3051007 / A3051018</b>					
Vareniclin	130	42 (11)	0 / 99 <sup>b, c</sup> / 1 <sup>d</sup>	52 <sup>b</sup> / 48 <sup>b</sup>	81 / 14 / 2 / 4 <sup>b</sup>
Placebo	129	43 (10)	0 / 100 <sup>b, c</sup> / 0 <sup>d</sup>	47 <sup>b</sup> / 53 <sup>b</sup>	71 / 20 / 2 / 7 <sup>b</sup>
<b>A3051028</b>					
Vareniclin	352	43 (11)	0 / 99 <sup>b, c</sup> / 1 <sup>d</sup>	50 / 50	80 / 10 / 1 / 9
Placebo	344	43 (12)	0 / 97 <sup>b, c</sup> / 3 <sup>d</sup>	46 / 54	76 / 14 / 3 / 7
<b>A3051036</b>					
Vareniclin	344	45 (12)	0 / 97 <sup>b, c</sup> / 3 <sup>d</sup>	45 / 55	86 / 9 / 2 / 3
Placebo	341	42 (12)	0 / 97 <sup>b, c</sup> / 3 <sup>d</sup>	42 / 58	85 / 8 / 2 / 6
<b>A3051045</b>					
Vareniclin	126	40 (9)	0 / 100 <sup>b, c</sup> / 0 <sup>d</sup>	15 / 85	0 / 0 / 100 / 0
Placebo	124	41 (11)	0 / 98 <sup>b, c</sup> / 2 <sup>d</sup>	7 / 93	0 / 0 / 100 / 0
<b>A3051049</b>					
Vareniclin	353	57 (9)	0 / 82 <sup>b</sup> / 18	25 / 75	80 / < 1 / 8 / 10
Placebo	350	56 (8)	0 / 85 <sup>b</sup> / 15	18 / 82	81 / < 1 / 9 / 10
<b>A3051054</b>					
Vareniclin	250	57 (9)	0 / 83 <sup>b</sup> / 17	38 <sup>b</sup> / 63 <sup>b</sup>	82 / 6 / – / 12
Placebo	254	57 (9)	0 / 82 <sup>b</sup> / 18	38 <sup>b</sup> / 62 <sup>b</sup>	84 / 4 / – / 12
<b>A3051055</b>					
Vareniclin	165	39 (11)	0 / 98 <sup>b, c</sup> / 2 <sup>d</sup>	4 / 96	– / – / 100 / –
Placebo	168	39 (10)	0 / 99 <sup>b, c</sup> / 1 <sup>d</sup>	3 / 97	– / – / 100 / –
<b>A3051080</b>					
Vareniclin	394	43 (11)	0 / 99 <sup>b</sup> / 1	42 <sup>b</sup> / 58 <sup>b</sup>	30 / 7 / 7 / 56



Tabelle 23: Charakterisierung der Studienpopulationen (Vareniclin, Herstellerstudien) – Alter, Geschlecht und Abstammung (mehreseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Alter [12–17 / 18–65 / > 65 Jahre] %	Geschlecht [w / m] %	Abstammung [weiß / schwarz / asiatisch / andere] %
Placebo	199	44 (11)	0 / 97 <sup>b</sup> / 3	34 <sup>b</sup> / 66 <sup>b</sup>	31 / 8 / 5 / 57
<b>A3051095</b>					
Vareniclin	493	44 (13)	0 / 94 <sup>b, c</sup> / 6 <sup>d</sup>	40 / 60	68 / 6 / 21 / 4
Placebo	166	43 (12)	0 / 95 <sup>b, c</sup> / 5 <sup>d</sup>	40 / 60	68 / 5 / 22 / 6
<b>A3051122</b>					
Vareniclin	256	45 (11)	0 / 98 <sup>b, c</sup> / 2 <sup>d</sup>	62 <sup>b</sup> / 38 <sup>b</sup>	89 / 10 / 0 / 1
Placebo	269	47 (11)	0 / 96 <sup>b, c</sup> / 4 <sup>d</sup>	63 <sup>b</sup> / 37 <sup>b</sup>	88 / 9 / < 1 / 2
<b>EAGLES / CATS</b>					
Vareniclin	2037	47 (12)	0 / 93 <sup>b, c</sup> / 7 <sup>d</sup>	55 / 45	83 / 14 / 1 / 2
Placebo	2035	46 (12)	0 / 94 <sup>b, c</sup> / 6 <sup>d</sup>	57 / 43	81 / 14 / 1 / 3 <sup>e</sup>
<b>A3051139</b>					
Vareniclin	251	48 (11)	0 / 92 <sup>b, c</sup> / 8 <sup>d</sup>	50 <sup>b</sup> / 50 <sup>b</sup>	95 / 4 / 1 / < 1
Placebo	247	47 (11)	0 / 95 <sup>b, c</sup> / 5 <sup>d</sup>	51 <sup>b</sup> / 49 <sup>b</sup>	91 / 5 / 3 / 1
<p>a. Anzahl randomisierter Raucherinnen und Raucher. Werte, die auf anderen Personenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. Alter: 18–64</p> <p>d. Alter: ≥ 65</p> <p>e. Bei 1 Person wurde die Abstammung mit „nicht spezifiziert“ angegeben.</p> <p>m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Raucherinnen und Raucher; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>					

Tabelle 24: Charakterisierung der Studienpopulationen (Vareniclin, Herstellerstudien) – Rauchverhalten sowie Studien- / Therapieabbruch (mehreseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Raucherjahre [Jahre] MW [Spannweite] bzw. (SD)	Durchschnittliche Zahl Zigaretten pro Tag MW [Spannweite] bzw. (SD)	Abstinenzversuche [0 / 1 / 2 / ≥ 3] %	FTZA / FTQ MW (SD)	FTZA / FTQ [0–3 / 4–6 / 7–10] <sup>b</sup> %	Studien- / Therapieabbruch n (%)
<b>A3051007 / A3051018</b>							
Vareniclin	130	24,1 [3; 51]	20,9 [7; 45]	4 / 16 / 18 / 62	5,4 (2,0 <sup>c</sup> )	19 <sup>c</sup> / k. A. / k. A.	52 (40) <sup>c</sup> / 51 (40)
Placebo	129	25,6 [3; 48]	20,3 [7; 50]	7 / 16 / 18 / 60	5,8 (2,2 <sup>c</sup> )	16 <sup>c</sup> / k. A. / k. A.	81 (67) <sup>c</sup> / 55 (45)
<b>A3051028</b>							
Vareniclin	352	24,3 [2; 56]	21,0 [10; 70] <sup>d</sup>	16 / 84 <sup>e</sup>	5,2 (2,2)	22 <sup>c</sup> / k. A. / k. A.	136 (39) / k. A.
Placebo	344	24,7 [1; 61]	21,5 [10; 80] <sup>d</sup>	17 / 83 <sup>e</sup>	5,4 (2,0)	20 <sup>c</sup> / k. A. / k. A.	157 (46) / k. A.
<b>A3051036</b>							
Vareniclin	344	27,2 [2; 59]	20,4 [2; 60]	16 / 84 <sup>e</sup>	5,4 (2,2)	21 <sup>c</sup> / k. A. / k. A.	103 (30) / k. A.
Placebo	341	24,3 [2 <sup>f</sup> ; 60]	19,9 [5; 50]	14 / 86 <sup>e</sup>	5,2 (2,2)	23 <sup>c</sup> / k. A. / k. A.	136 (40) / k. A.
<b>A3051045</b>							
Vareniclin	126	20,2 [3; 45]	21,5 [8; 60]	48 / 33 / 18 <sup>g</sup>	5,2 (2,4)	27 <sup>c</sup> / k. A. / k. A.	6 (5) / k. A.
Placebo	124	22,1 [3; 52]	21,5 [7; 50]	54 / 22 / 24 <sup>g</sup>	5,0 (2,3)	29 <sup>c</sup> / k. A. / k. A.	7 (6) / k. A.
<b>A3051049</b>							
Vareniclin	353	40,0 [5,0; 63,0]	23,3 [1; 60]	14 / 24 / 21 / 40	5,6 (2,1)	16 <sup>c</sup> / k. A. / k. A.	51 (14) / 60 (17)
Placebo	350	39,1 [12,0; 60,0]	22,8 [2; 80]	14 / 29 / 12 / 45	5,7 (2,0)	16 <sup>c</sup> / k. A. / k. A.	61 (17) / 64 (18)
<b>A3051054</b>							
Vareniclin	250	40,4 [11,0; 67,0]	25,1 [10; 99]	17 / 27 / 12 / 44	6,2 (2,2)	12 <sup>c</sup> / k. A. / k. A.	72 (29) / 41 (17)
Placebo	254	40,6 [18,0; 64,0]	23,5 [10; 60]	20 / 27 / 10 / 43	5,9 (2,1)	13 <sup>c</sup> / k. A. / k. A.	94 (37) / 58 (23)
<b>A3051055</b>							
Vareniclin	165	20,5 [2; 51]	16,3 [1; 60]	58 / 19 / 10 / 13	5,3 (2,4)	23 <sup>c</sup> / k. A. / k. A.	7 (4) / 5 (3)
Placebo	168	19,6 [2; 48]	17,0 [1; 40]	59 / 18 / 11 / 13	5,5 (2,1)	19 <sup>c</sup> / k. A. / k. A.	7 (4) / 6 (4)

Tabelle 24: Charakterisierung der Studienpopulationen (Vareniclin, Herstellerstudien) – Rauchverhalten sowie Studien- / Therapieabbruch (mehrseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Raucherjahre [Jahre] MW [Spannweite] bzw. (SD)	Durchschnittliche Zahl Zigaretten pro Tag MW [Spannweite] bzw. (SD)	Abstinenzversuche [0 / 1 / 2 / ≥ 3] %	FTZA / FTQ MW (SD)	FTZA / FTQ [0–3 / 4–6 / 7–10] <sup>b</sup> %	Studien- / Therapieabbruch n (%)
<b>A3051080</b>							
Vareniclin	394	25,0 [1,0; 57,0]	21,1 [3,0; 90,0]	54 / 25 / 7 / 13	6,0 (2,2)	15 <sup>c</sup> / k. A. / k. A.	54 (14) / 54 (14)
Placebo	199	26,8 [6,0; 58,0]	20,6 [1,0; 60,0]	55 / 27 / 7 / 11	6,1 (2,0)	10 <sup>c</sup> / k. A. / k. A.	42 (21) / 44 (22)
<b>A3051095</b>							
Vareniclin	493	26,0 [2; 57]	19,8 [3; 70]	33 / 31 / 13 / 23	5,6 (2,2)	17 <sup>c</sup> / k. A. / k. A.	61 (13) / 61 (13)
Placebo	166	24,6 [2; 59]	19,2 [7; 60]	36 / 27 / 15 / 22	5,4 (2,1)	19 <sup>c</sup> / k. A. / k. A.	24 (15) / 34 (21)
<b>A3051122</b>							
Vareniclin	256	26,0 [1; 55]	18,4 [2; 40]	18 / 23 / 18 / 40	5,9 (1,9)	10 <sup>c</sup> / k. A. / k. A.	81 (32) / 55 (21)
Placebo	269	27,3 [2; 56]	18,8 [2; 70]	25 / 19 / 19 / 37	5,9 (2,0)	13 <sup>c</sup> / k. A. / k. A.	90 (33) / 83 (31)
<b>EAGLES / CATS</b>							
Vareniclin	2037	28,4 [2; 64] <sup>c</sup>	18,0 [1; 80] <sup>c, d</sup>	76 / 19 / 5 <sup>c, g</sup>	5,8 (2,0)	13 / 49 / 38	970 (48) <sup>c</sup> / 451 (22)
Placebo	2035	28,3 [2; 62] <sup>c</sup>	18,0 [1; 117] <sup>c, d</sup>	78 / 18 / 5 <sup>c, g</sup>	5,7 (2,0)	15 / 48 / 37	1028 (51) <sup>c</sup> / 486 (24)
<b>A3051139</b>							
Vareniclin	251	30,2 [4; 60]	19,3 [2; 60]	0 / 8 / 15 / 77	5,4 (2,0)	16 <sup>c</sup> / k. A. / k. A.	80 (32) / 59 (24)
Placebo	247	30,0 [3; 54]	20,0 [1; 50]	0 / 10 / 20 / 70	5,7 (2,0)	14 <sup>c</sup> / k. A. / k. A.	101 (41) / 76 (31)

Tabelle 24: Charakterisierung der Studienpopulationen (Vareniclin, Herstellerstudien) – Rauchverhalten sowie Studien- / Therapieabbruch (mehreseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Raucherjahre [Jahre] MW [Spannweite] bzw. (SD)	Durchschnittliche Zahl Zigaretten pro Tag MW [Spannweite] bzw. (SD)	Abstinenzversuche [0 / 1 / 2 / ≥ 3] %	FTZA / FTQ MW (SD)	FTZA / FTQ [0-3 / 4-6 / 7-10] <sup>b</sup> %	Studien- / Therapieabbruch n (%)
<p>a. Anzahl randomisierter Raucherinnen und Raucher. Werte, die auf anderen Personenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. Im FTZA können Werte zwischen 0 und 10 erreicht werden, im FTQ können Werte zwischen 0 und 11 erreicht werden.</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>d. im letzten Monat</p> <p>e. 0 / ≥ 1</p> <p>f. Diskrepanz mit Projektdatenbank</p> <p>g. 0 / 1 / ≥ 2</p> <p>FTQ: Fagerström Tolerance Questionnaire; FTZA: Fagerström-Test für Zigarettenabhängigkeit; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Raucherinnen und Raucher; n: Anzahl Raucherinnen und Raucher mit Ereignis; SD: Standardabweichung</p>							

Tabelle 25: Angaben zu Vorerkrankungen (Vareniclin, Herstellerstudien) (mehreseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	COPD n (%)	Asthma n (%)	Kardiovaskuläre Erkrankungen n (%)	Diabetes mellitus n (%)	Psychiatrische Erkrankungen [in der Vergangenheit / aktuell] n (%)	Depression n (%)	Schizophrenie oder schizoaffektive Störung n (%)	Suchterkrankungen n (%)
<b>A3051007 / A3051018</b>									
Vareniclin	130	17 (13) <sup>b, c</sup>	6 (5) <sup>b, c</sup>	koronare Herzkrankheit / Angina Pectoris: 0 (0) <sup>b, c</sup> Herzinfarkt: k. A. Bluthochdruck: 6 (5) <sup>b, c</sup> periphere Gefäßerkrankung / pAVK: 0 (0) <sup>b, c</sup>	0 (0) <sup>b, c</sup>	30 (23 <sup>b</sup> ) <sup>d</sup> / 2 (2 <sup>b</sup> ) <sup>d</sup>	4 (3) <sup>b, c</sup>	k. A.	Amphetamine und andere Psychostimulanzien: 1 (< 1) <sup>b, c</sup> Cannabis: 3 (2) <sup>b, c</sup> Kokain: 2 (2) <sup>b, c</sup> Opiode und andere Drogen: 1 (< 1) <sup>b, c</sup> Opiode: 0 (0) <sup>b, c</sup> andere und Alkohol, unspezifisch: 5 (4) <sup>b, c</sup>
Placebo	129	29 (24) <sup>b, c</sup>	10 (8) <sup>b, c</sup>	koronare Herzkrankheit / Angina Pectoris: 1 (< 1) <sup>b, c</sup> Herzinfarkt: k. A. Bluthochdruck: 3 (2) <sup>b, c</sup> periphere Gefäßerkrankung / pAVK: 0 (0) <sup>b, c</sup>	4 (3) <sup>b, c</sup>	29 (24 <sup>b</sup> ) <sup>d</sup> / 5 (4 <sup>b</sup> ) <sup>d</sup>	4 (3) <sup>b, c</sup>	k. A.	Amphetamine und andere Psychostimulanzien: 2 (2) <sup>b, c</sup> Cannabis: 1 (< 1) <sup>b, c</sup> Kokain: 5 (4) <sup>b, c</sup> Opiode und andere Drogen: 0 (0) <sup>b, c</sup> Opiode: 1 (< 1) <sup>b, c</sup> andere und Alkohol, unspezifisch: 8 (7) <sup>b, c</sup>

Tabelle 25: Angaben zu Vorerkrankungen (Vareniclin, Herstellerstudien) (mehreseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	COPD n (%)	Asthma n (%)	Kardiovaskuläre Erkrankungen n (%)	Diabetes mellitus n (%)	Psychiatrische Erkrankungen [in der Vergangenheit / aktuell] n (%)	Depression n (%)	Schizophrenie oder schizoaffektive Störung n (%)	Suchterkrankungen n (%)
<b>A3051028</b>									
Vareniclin	352	5 (1) <sup>b,c</sup>	21 (6) <sup>b,c</sup>	koronare Herzkrankheit / Angina Pectoris: 0 (0) <sup>b,c</sup> Herzinfarkt: 1 (< 1) <sup>b,c</sup> Bluthochdruck: 37 (11) <sup>b,c</sup> periphere Gefäßerkrankung / pAVK: 1 (< 1) <sup>b,c</sup>	Diabetes mellitus: 0 (0) <sup>b,c</sup>  Diabetes mellitus, nicht insulin- abhängig: 2 (< 1) <sup>b,c</sup>	27 (8) / 17 (5)	13 (4) <sup>b,c</sup>	0 (0) <sup>b,c,e</sup>	Alkohol: 11 (3) <sup>b,c</sup> Medikamente: 1 (< 1) <sup>b,c</sup>
Placebo	344	8 (2) <sup>b,c</sup>	12 (3) <sup>b,c</sup>	koronare Herzkrankheit / Angina Pectoris: 0 (0) <sup>b,c</sup> Herzinfarkt: 5 (1) <sup>b,c</sup> Bluthochdruck: 31 (9) <sup>b,c</sup> periphere Gefäßerkrankung / pAVK: 2 (< 1) <sup>b,c</sup>	Diabetes mellitus: 1 (< 1) <sup>b,c</sup>  Diabetes mellitus, nicht insulin- abhängig: 0 (0) <sup>b,c</sup>	37 (11) / 22 (6)	20 (6) <sup>b,c</sup>	1 (< 1) <sup>b,c,e</sup>	Alkohol: 17 (5) <sup>b,c</sup> Medikamente: 1 (< 1) <sup>b,c</sup>

Tabelle 25: Angaben zu Vorerkrankungen (Vareniclin, Herstellerstudien) (mehreseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	COPD n (%)	Asthma n (%)	Kardiovaskuläre Erkrankungen n (%)	Diabetes mellitus n (%)	Psychiatrische Erkrankungen [in der Vergangenheit / aktuell] n (%)	Depression n (%)	Schizophrenie oder schizoaffektive Störung n (%)	Suchterkrankungen n (%)
<b>A3051036</b>									
Vareniclin	344	2 (< 1) <sup>b, c</sup>	11 (3) <sup>b, c</sup>	koronare Herzkrankheit / Angina Pectoris: 1 (< 1) <sup>b, c</sup> Herzinfarkt: 2 (< 1) <sup>b, c</sup> Bluthochdruck: 29 (8) <sup>b, c</sup> periphere Gefäßerkrankung / pAVK: 1 (< 1) <sup>b, c</sup>	0 (0) <sup>b, c</sup>	18 (5) / 21 (6)	Depression: 12 (3) <sup>b, c</sup> Major Depression: 0 (0) <sup>b, c</sup>	k. A.	Alkohol: 5 (1) <sup>b, c</sup>
Placebo	341	0 (0) <sup>b, c</sup>	15 (4) <sup>b, c</sup>	koronare Herzkrankheit / Angina Pectoris: 0 (0) <sup>b, c</sup> Herzinfarkt: 1 (< 1) <sup>b, c</sup> Bluthochdruck: 33 (10) <sup>b, c</sup> periphere Gefäßerkrankung / pAVK: 0 (0) <sup>b, c</sup>	0 (0) <sup>b, c</sup>	21 (6) / 25 (7)	Depression: 15 (4) <sup>b, c</sup> Major Depression: 1 (< 1) <sup>b, c</sup>	k. A.	Alkohol: 7 (2) <sup>b, c</sup>

Tabelle 25: Angaben zu Vorerkrankungen (Vareniclin, Herstellerstudien) (mehreseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	COPD n (%)	Asthma n (%)	Kardiovaskuläre Erkrankungen n (%)	Diabetes mellitus n (%)	Psychiatrische Erkrankungen [in der Vergangenheit / aktuell] n (%)	Depression n (%)	Schizophrenie oder schizoaffektive Störung n (%)	Suchterkrankungen n (%)
<b>A3051045</b>									
Vareniclin	126	0 (0) <sup>b,c</sup>	2 (2) <sup>b,c</sup>	koronare Herzkrankheit / Angina Pectoris: 0 (0) <sup>b,c</sup> Herzinfarkt: k. A. Bluthochdruck: 13 (10) <sup>b,c</sup> periphere Gefäßerkrankung / pAVK: k. A.	5 (4) <sup>b,c</sup>	2 (2) / 9 (7)	0 (0) <sup>b,c</sup>	k. A.	k. A.
Placebo	124	5 (4) <sup>b,c</sup>	2 (2) <sup>b,c</sup>	koronare Herzkrankheit / Angina Pectoris: 1 (< 1) <sup>b,c</sup> Herzinfarkt: k. A. Bluthochdruck: 11 (9) <sup>b,c</sup> periphere Gefäßerkrankung / pAVK: k. A.	9 (7) <sup>b,c</sup>	5 (4) / 7 (6)	1 (< 1) <sup>b,c</sup>	k. A.	k. A.



Tabelle 25: Angaben zu Vorerkrankungen (Vareniclin, Herstellerstudien) (mehreseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	COPD n (%)	Asthma n (%)	Kardiovaskuläre Erkrankungen n (%)	Diabetes mellitus n (%)	Psychiatrische Erkrankungen [in der Vergangenheit / aktuell] n (%)	Depression n (%)	Schizophrenie oder schizoaffektive Störung n (%)	Suchterkrankungen n (%)
<b>A3051049</b>									
Vareniclin	353	38 (11) <sup>b, c</sup>	18 (5) <sup>b, c</sup>	koronare Herzkrankheit / Angina Pectoris: 188 (53) <sup>b, c</sup> Herzinfarkt: 161 (46) <sup>b, c</sup> Bluthochdruck: 195 (55) <sup>b, c</sup> periphere Gefäßerkrankung / pAVK: 82 (23) <sup>b, c</sup>	48 (14) <sup>b, c</sup>	27 (8 <sup>b</sup> ) / 14 (4 <sup>b</sup> )	11 (3) <sup>b, c</sup>	k. A.	Medikamente: 1 (< 1) <sup>b, c</sup>
Placebo	350	28 (8) <sup>b, c</sup>	20 (6) <sup>b, c</sup>	koronare Herzkrankheit / Angina Pectoris: 168 (48) <sup>b, c</sup> Herzinfarkt: 183 (52) <sup>b, c</sup> Bluthochdruck: 197 (56) <sup>b, c</sup> periphere Gefäßerkrankung / pAVK: 92 (26) <sup>b, c</sup>	59 (17) <sup>b, c</sup>	23 (7 <sup>b</sup> ) / 15 (4 <sup>b</sup> )	12 (3) <sup>b, c</sup>	k. A.	Medikamente: 0 (0) <sup>b, c</sup>

Tabelle 25: Angaben zu Vorerkrankungen (Vareniclin, Herstellerstudien) (mehreseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	COPD n (%)	Asthma n (%)	Kardiovaskuläre Erkrankungen n (%)	Diabetes mellitus n (%)	Psychiatrische Erkrankungen [in der Vergangenheit / aktuell] n (%)	Depression n (%)	Schizophrenie oder schizoaffektive Störung n (%)	Suchterkrankungen n (%)
<b>A3051054</b>									
Vareniclin	250	246 (> 99) <sup>b, c</sup>	13 (5) <sup>b, c</sup>	koronare Herzkrankheit / Angina Pectoris: 8 (3) <sup>b, c</sup> Herzinfarkt: 4 (2) <sup>b, c</sup> Bluthochdruck: 69 (28) <sup>b, c</sup> periphere Gefäßerkrankung / pAVK: 1 (< 1) <sup>b, c</sup>	Diabetes mellitus: 8 (3) <sup>b, c</sup> Typ 2 Diabetes mellitus: 5 (2) <sup>b, c</sup>	32 (13 <sup>b</sup> ) / 34 (14 <sup>b</sup> )	19 (8) <sup>b, c</sup>	k. A.	Alkohol: 10 (4) <sup>b, c</sup> Medikamente: 3 (1) <sup>b, c</sup>
Placebo	254	251 (100) <sup>b, c</sup>	9 (4) <sup>b, c</sup>	koronare Herzkrankheit / Angina Pectoris: 6 (2) <sup>b, c</sup> Herzinfarkt: 5 (2) <sup>b, c</sup> Bluthochdruck: 51 (20) <sup>b, c</sup> periphere Gefäßerkrankung / pAVK: 5 (2) <sup>b, c</sup>	Diabetes mellitus: 4 (2) <sup>b, c</sup> Typ 2 Diabetes mellitus: 5 (2) <sup>b, c</sup>	44 (18 <sup>b</sup> ) / 33 (13 <sup>b</sup> )	23 (9) <sup>b, c</sup>	k. A.	Alkohol: 7 (3) <sup>b, c</sup> Medikamente: 1 (< 1) <sup>b, c</sup>

Tabelle 25: Angaben zu Vorerkrankungen (Vareniclin, Herstellerstudien) (mehreseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	COPD n (%)	Asthma n (%)	Kardiovaskuläre Erkrankungen n (%)	Diabetes mellitus n (%)	Psychiatrische Erkrankungen [in der Vergangenheit / aktuell] n (%)	Depression n (%)	Schizophrenie oder schizoaffektive Störung n (%)	Suchterkrankungen n (%)
<b>A3051055</b>									
Vareniclin	165	1 (< 1) <sup>b, c</sup>	4 (2) <sup>b, c</sup>	koronare Herzkrankheit / Angina Pectoris: 1 (< 1) <sup>b, c</sup> Herzinfarkt: 1 (< 1) <sup>b, c</sup> Bluthochdruck: 12 (7) <sup>b, c</sup> periphere Gefäßerkrankung / pAVK: k. A.	3 (2) <sup>b, c</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	168	1 (< 1) <sup>b, c</sup>	4 (2) <sup>b, c</sup>	koronare Herzkrankheit / Angina Pectoris: 0 (0) <sup>b, c</sup> Herzinfarkt: 1 (< 1) <sup>b, c</sup> Bluthochdruck: 12 (7) <sup>b, c</sup> periphere Gefäßerkrankung / pAVK: k. A.	4 (2) <sup>b, c</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

Tabelle 25: Angaben zu Vorerkrankungen (Vareniclin, Herstellerstudien) (mehreseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	COPD n (%)	Asthma n (%)	Kardiovaskuläre Erkrankungen n (%)	Diabetes mellitus n (%)	Psychiatrische Erkrankungen [in der Vergangenheit / aktuell] n (%)	Depression n (%)	Schizophrenie oder schizoaffektive Störung n (%)	Suchterkrankungen n (%)
<b>A3051080</b>									
Vareniclin	394	6 (2) <sup>b, c</sup>	22 (6) <sup>b, c</sup>	koronare Herzkrankheit / Angina Pectoris: 1 (< 1) <sup>b, c</sup> Herzinfarkt: 1 (< 1) <sup>b, c</sup> Bluthochdruck: 66 (17) <sup>b, c</sup> periphere Gefäßerkrankung: 11 (3) <sup>b, c</sup> pAVK: 1 (< 1) <sup>b, c</sup>	15 (4) <sup>b, c</sup>	6 (2) / 14 (4)	4 (1) <sup>b, c</sup>	k. A.	Alkohol: 2 (< 1) <sup>b, c</sup> andere Abhängigkeit: 0 (0) <sup>b, c</sup>
Placebo	199	3 (2) <sup>b, c</sup>	10 (5) <sup>b, c</sup>	koronare Herzkrankheit / Angina Pectoris: 1 (< 1) <sup>b, c</sup> Herzinfarkt: 0 (0) <sup>b, c</sup> Bluthochdruck: 38 (19) <sup>b, c</sup> periphere Gefäßerkrankung: 2 (1) <sup>b, c</sup> pAVK: 0 (0) <sup>b, c</sup>	7 (4) <sup>b, c</sup>	3 (2) / 4 (2)	1 (< 1) <sup>b, c</sup>	k. A.	Alkohol: 0 (0) <sup>b, c</sup> andere Abhängigkeit: 1 (< 1) <sup>b, c</sup>

Tabelle 25: Angaben zu Vorerkrankungen (Vareniclin, Herstellerstudien) (mehreseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	COPD n (%)	Asthma n (%)	Kardiovaskuläre Erkrankungen n (%)	Diabetes mellitus n (%)	Psychiatrische Erkrankungen [in der Vergangenheit / aktuell] n (%)	Depression n (%)	Schizophrenie oder schizoaffektive Störung n (%)	Suchterkrankungen n (%)
<b>A3051095</b>									
Vareniclin	493	10 (2) <sup>b, c</sup>	16 (3) <sup>b, c</sup>	koronare Herzkrankheit / Angina Pectoris: 3 (< 1) <sup>b, c</sup> Herzinfarkt: 4 (< 1) <sup>b, c</sup> Bluthochdruck: 75 (15) <sup>b, c</sup> periphere Gefäßerkrankung: 2 (< 1) <sup>b, c</sup> pAVK: 1 (< 1) <sup>b, c</sup>	Diabetes mellitus: 6 (1) <sup>b, c</sup> Typ 2 Diabetes mellitus: 7 (1) <sup>b, c</sup>	49 (10) / 20 (4)	33 (7) <sup>b, c</sup>	k. A.	Alkohol: 3 (< 1) <sup>b, c</sup> Medikamente: 1 (< 1) <sup>b, c</sup>
Placebo	166	2 (1) <sup>b, c</sup>	11 (7) <sup>b, c</sup>	koronare Herzkrankheit / Angina Pectoris: 3 (2) <sup>b, c</sup> Herzinfarkt: 1 (< 1) <sup>b, c</sup> Bluthochdruck: 19 (12) <sup>b, c</sup> periphere Gefäßerkrankung: 0 (0) <sup>b, c</sup> pAVK: 0 (0) <sup>b, c</sup>	Diabetes mellitus: 3 (2) <sup>b, c</sup> Typ 2 Diabetes mellitus: 3 (2) <sup>b, c</sup>	15 (9) / 5 (3)	11 (7) <sup>b, c</sup>	k. A.	Alkohol: 0 (0) <sup>b, c</sup> Medikamente: 0 (0) <sup>b, c</sup>

Tabelle 25: Angaben zu Vorerkrankungen (Vareniclin, Herstellerstudien) (mehreseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	COPD n (%)	Asthma n (%)	Kardiovaskuläre Erkrankungen n (%)	Diabetes mellitus n (%)	Psychiatrische Erkrankungen [in der Vergangenheit / aktuell] n (%)	Depression n (%)	Schizophrenie oder schizoaffektive Störung n (%)	Suchterkrankungen n (%)
<b>A3051122</b>									
Vareniclin	256	6 (2) <sup>b, c</sup>	10 (4) <sup>b, c</sup>	koronare Herzkrankheit / Angina Pectoris: 1 (< 1) <sup>b, c</sup> Herzinfarkt: 3 (1) <sup>b, c</sup> Bluthochdruck: 45 (18) <sup>b, c</sup> periphere Gefäßerkrankung / pAVK: 0 (0) <sup>b, c</sup>	Diabetes mellitus: 2 (< 1) <sup>b, c</sup> Typ 2 Diabetes mellitus: 8 (3) <sup>b, c</sup>	87 (34) / 123 (48)	Depression: 85 (33) <sup>b, c</sup> Major Depression: 69 (27) <sup>b, c, f</sup>	k. A.	Alkohol: 7 (3) <sup>b, c</sup> Medikamente: 1 (< 1) <sup>b, c</sup> andere Abhängigkeit: 1 (< 1) <sup>b, c</sup>
Placebo	269	7 (3) <sup>b, c</sup>	12 (4) <sup>b, c</sup>	koronare Herzkrankheit / Angina Pectoris: 2 (< 1) <sup>b, c</sup> Herzinfarkt: 3 (1) <sup>b, c</sup> Bluthochdruck: 56 (21) <sup>b, c</sup> periphere Gefäßerkrankung / pAVK: 1 (< 1) <sup>b, c</sup>	Diabetes mellitus: 3 (1) <sup>b, c</sup> Typ 2 Diabetes mellitus: 6 (2) <sup>b, c</sup>	88 (33) / 142 (53)	Depression: 87 (32) <sup>b, c</sup> Major Depression: 81 (30) <sup>b, c, f</sup>	k. A.	Alkohol: 10 (4) <sup>b, c</sup> Medikamente: 3 (1) <sup>b, c</sup> andere Abhängigkeit: 1 (< 1) <sup>b, c</sup>

Tabelle 25: Angaben zu Vorerkrankungen (Vareniclin, Herstellerstudien) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	COPD n (%)	Asthma n (%)	Kardiovaskuläre Erkrankungen n (%)	Diabetes mellitus n (%)	Psychiatrische Erkrankungen [in der Vergangenheit / aktuell] n (%)	Depression n (%)	Schizophrenie oder schizoaffektive Störung n (%)	Suchterkrankungen n (%)
<b>EAGLES / CATS</b>									
Vareniclin	2037	101 (5) <sup>b, c</sup>	142 (7) <sup>b, c</sup>	koronare Herzkrankheit: 19 (< 1) <sup>b, c</sup> Angina Pectoris: 7 (< 1) <sup>b, c</sup> Angina Pectoris, instabile: 2 (< 1) <sup>b, c</sup> Herzinfarkt: 31 (2) <sup>b, c</sup> Bluthochdruck: 477 (24) <sup>b, c</sup> periphere Gefäßerkrankung: 25 (1) <sup>b, c</sup> pAVK: 4 (< 1) <sup>b, c</sup>	Diabetes mellitus: 15 (< 1) <sup>b, c</sup> Typ 2 Diabetes mellitus: 93 (5) <sup>b, c</sup>	823 (41) / 682 (34)	Depression: 146 (7) <sup>b, c</sup> Major Depression: 606 (30) <sup>b, c</sup>	Schizophrenie: 1 (< 1) <sup>b, c</sup> Schizophrenie, paranoider Typ: 63 (3) <sup>b, c</sup> Schizophrenie, residualer Typ: 8 (< 1) <sup>b, c</sup> schizoaffektive Störung: 18 (< 1) <sup>b, c</sup>	Alkohol: 99 (5) <sup>b, c</sup> Medikamente: 83 (4) <sup>b, c</sup> Substanzabhängigkeit: 5 (< 1) <sup>b, c</sup> andere Abhängigkeit: 1 (< 1) <sup>b, c</sup>
Placebo	2035	125 (6) <sup>b, c</sup>	140 (7) <sup>b, c</sup>	koronare Herzkrankheit: 30 (1) <sup>b, c</sup> Angina Pectoris: 13 (< 1) <sup>b, c</sup> Angina Pectoris, instabile: 3 (< 1) <sup>b, c</sup> Herzinfarkt: 25 (1) <sup>b, c</sup> Bluthochdruck: 475 (24) <sup>b, c</sup> periphere Gefäßerkrankung: 28 (1) <sup>b, c</sup> pAVK: 2 (< 1) <sup>b, c</sup>	Diabetes mellitus: 17 (< 1) <sup>b, c</sup> Typ 2 Diabetes mellitus: 103 (5) <sup>b, c</sup>	843 (42) / 693 (34)	Depression: 159 (8) <sup>b, c</sup> Major Depression: 605 (30) <sup>b, c</sup>	Schizophrenie: 2 (< 1) <sup>b, c</sup> Schizophrenie, paranoider Typ: 68 (3) <sup>b, c</sup> Schizophrenie, residualer Typ: 5 (< 1) <sup>b, c</sup> schizoaffektive Störung: 21 (1) <sup>b, c</sup>	Alkohol: 128 (6) <sup>b, c</sup> Medikamente: 85 (4) <sup>b, c</sup> Substanz- abhängigkeit: 5 (< 1) <sup>b, c</sup> andere Abhängigkeit: 0 (0) <sup>b, c</sup>

Tabelle 25: Angaben zu Vorerkrankungen (Vareniclin, Herstellerstudien) (mehreseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	COPD n (%)	Asthma n (%)	Kardiovaskuläre Erkrankungen n (%)	Diabetes mellitus n (%)	Psychiatrische Erkrankungen [in der Vergangenheit / aktuell] n (%)	Depression n (%)	Schizophrenie oder schizoaffektive Störung n (%)	Suchterkrankungen n (%)
<b>A3051139</b>									
Vareniclin	251	17 (7) <sup>b, c</sup>	26 (10) <sup>b, c</sup>	koronare Herzkrankheit: 3 (1) <sup>b, c</sup> Angina Pectoris: 3 (1) <sup>b, c</sup> Herzinfarkt: 7 (3) <sup>b, c</sup> Bluthochdruck: 38 (15) <sup>b, c</sup> periphere Gefäßerkrankung: 1 (< 1) <sup>b, c</sup> pAVK: 2 (< 1) <sup>b, c</sup>	Diabetes mellitus: 2 (< 1) <sup>b, c</sup> Typ 2 Diabetes mellitus: 11 (4) <sup>b, c</sup>	31 (12) / 18 (7)	Depression: 22 (9) <sup>b, c</sup> Major Depression: 1 (< 1) <sup>b, c</sup>	k. A.	Alkohol: 2 (< 1) <sup>b, c</sup> Medikamente: 1 (< 1) <sup>b, c</sup>
Placebo	247	13 (5) <sup>b, c</sup>	16 (7) <sup>b, c</sup>	koronare Herzkrankheit: 2 (< 1) <sup>b, c</sup> Angina Pectoris: 3 (1) <sup>b, c</sup> Herzinfarkt: 5 (2) <sup>b, c</sup> Bluthochdruck: 46 (19) <sup>b, c</sup> periphere Gefäßerkrankung: 2 (< 1) <sup>b, c</sup> pAVK: 0 (0) <sup>b, c</sup>	Diabetes mellitus: 4 (2) <sup>b, c</sup> Typ 2 Diabetes mellitus: 10 (4) <sup>b, c</sup>	25 (10) / 27 (11)	Depression: 11 (4) <sup>b, c</sup> Major Depression: 0 (0) <sup>b, c</sup>	k. A.	Alkohol: 4 (2) <sup>b, c</sup> Medikamente: 2 (< 1) <sup>b, c</sup>
<p>a. Anzahl randomisierter Raucherinnen und Raucher. Werte, die auf anderen Personenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. berechnet aus Angaben zu Vorerkrankungen in der Vergangenheit und aktuellen Vorerkrankungen</p> <p>d. neurotische Erkrankungen, Persönlichkeitsstörungen, nicht-psychotische mentale Erkrankungen und Psychosen</p> <p>e. Schizophrenie, paranoider Typ</p> <p>f. Major Depression war Einschlusskriterium der Studie. Es bleibt unklar warum sich dieses Kriterium nicht in den angegebenen Patientencharakteristika widerspiegelt.</p> <p>COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Raucherinnen und Raucher; n: Anzahl Raucherinnen und Raucher mit Ereignis; pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit</p>									



Tabelle 26: Charakterisierung der Studienpopulationen (Vareniclin, Investigator-initiierte Studien) – Alter, Geschlecht und Abstammung (mehreseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Alter [12–17/18–65/> 65 Jahre] %	Geschlecht [w / m] %	Abstammung [weiß / schwarz / asiatisch / andere] %
<b>ANRS144 Inter-ACTIV</b>					
Vareniclin	123	47 (9)	k. A.	19 / 81	k. A.
Placebo	125	44 (9)	k. A.	16 / 84	k. A.
<b>Ashare 2019</b>					
Vareniclin	89	49 (10)	0 / k. A. / k. A.	28 / 72	18 / 80 / k. A. / 2
Placebo	90	49 (10)	0 / k. A. / k. A.	36 / 64	16 / 80 / k. A. / 4 <sup>b</sup>
<b>Cinciripini 2013</b>					
Vareniclin	86	44 (11)	k. A.	38 / 62	58 / 21 / k. A. / 21 <sup>b</sup>
Placebo	106	45 (11)	k. A.	37 / 63	72 / 21 / k. A. / 8 <sup>b</sup>
<b>Cinciripini 2018</b>					
Vareniclin	166	49 (11)	k. A.	41 / 59	66 / 26 / 3 / 5 <sup>b</sup>
Placebo	56	48 (10)	k. A.	43 / 57	64 / 29 / 2 / 5 <sup>b</sup>
<b>DIASMOKE</b>					
Vareniclin	150	57 (10)	k. A.	22 / 78	k. A.
Placebo	150	57 (10)	k. A.	21 / 79	k. A.
<b>EVITA</b>					
Vareniclin	151	55 (8)	k. A.	26 <sup>b</sup> / 74	k. A.
Placebo	151	55 (10)	k. A.	24 <sup>b</sup> / 76	k. A.
<b>Niaura 2008</b>					
Vareniclin	160	42 (11)	0 / 100 / 0	50 / 50	93 / 5 / 2 / 0
Placebo	160	42 (12)	0 / 100 / 0	46 / 54	88 / 9 / 0 / 3 <sup>b</sup>
<b>Stein 2013</b>					
Vareniclin	137	39 (10)	k. A.	54 <sup>b</sup> / 46	82 / 2 / 0 / 16 <sup>b</sup>
Placebo	45	41 (11)	k. A.	38 <sup>b</sup> / 62	76 / 7 / 0 / 18 <sup>b</sup>

Tabelle 26: Charakterisierung der Studienpopulationen (Vareniclin, Investigator-initiierte Studien) – Alter, Geschlecht und Abstammung (mehreseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Alter [12–17/18–65/> 65 Jahre] %	Geschlecht [w / m] %	Abstammung [weiß / schwarz / asiatisch / andere] %
a. Anzahl randomisierter Raucherinnen und Raucher. Werte, die auf anderen Personenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant					
b. eigene Berechnung					
k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Raucherinnen und Raucher; SD: Standardabweichung; w: weiblich					

Tabelle 27: Charakterisierung der Studienpopulationen (Vareniclin, Investigator-initiierte Studien) – Rauchverhalten sowie Studien- / Therapieabbruch (mehreseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Raucherjahre [Jahre] MW [Spannweite] bzw. (SD)	Durchschnittliche Zahl Zigaretten pro Tag MW [Spannweite] bzw. (SD)	Abstinenzversuche [0 / 1 / 2 / ≥ 3] %	FTZA / FTQ MW (SD)	FTZA / FTQ [0-3/4-6/7-10 bzw. 7–11 <sup>b</sup> ] %	Studien- / Therapie- abbruch n (%)
<b>ANRS144 Inter-ACTIV</b>							
Vareniclin	123	27 (9)	19 (7)	k. A. / 84 <sup>c</sup>	5,2 (2)	k. A.	52 (42) <sup>d</sup> / 36 (29) <sup>d</sup>
Placebo	125	25 (9)	21 (9)	k. A. / 81 <sup>c</sup>	5,5 (2)	k. A.	44 (35) <sup>d</sup> / 34 (27) <sup>d</sup>
<b>Ashare 2019</b>							
Vareniclin	89	31,8 (10,8)	11,2 (6,6) <sup>e</sup>	MW (SD) <sup>f</sup> : 8,8 (52,9)	k. A.	k. A.	24 (27) <sup>d</sup> / 17 (19) <sup>d</sup>
Placebo	90	31,1 (11,0)	11,8 (9,0) <sup>e</sup>	MW (SD) <sup>f</sup> : 4,9 (12,3)	k. A.	k. A.	14 (16) <sup>d</sup> / 12 (13) <sup>d</sup>
<b>Cinciripini 2013</b>							
Vareniclin	86	k. A.	19,2 (8,5)	MW (SD): 4,2 (4,3)	4,5 (2,2)	k. A.	21 (24) <sup>d</sup> / 12 (14) <sup>d</sup>
Placebo	106	k. A.	19,7 (9,8)	MW (SD): 3,5 (3,6)	4,4 (2,2)	k. A.	30 (28) <sup>d</sup> / 17 (16) <sup>d</sup>
<b>Cinciripini 2018</b>							
Vareniclin	166	k. A.	19,0 (9,5)	k. A.	4,7 (2,0)	k. A.	48 (29) <sup>d</sup> / 29 (17)
Placebo	56	k. A.	19,7 (11,2)	k. A.	5,3 (2,2)	k. A.	20 (36) <sup>d</sup> / 11 (20)

Tabelle 27: Charakterisierung der Studienpopulationen (Vareniclin, Investigator-initiierte Studien) – Rauchverhalten sowie Studien- / Therapieabbruch (mehreseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Raucherjahre [Jahre] MW [Spannweite] bzw. (SD)	Durchschnittliche Zahl Zigaretten pro Tag MW [Spannweite] bzw. (SD)	Abstinenzversuche [0 / 1 / 2 / ≥ 3] %	FTZA / FTQ MW (SD)	FTZA / FTQ [0-3/4-6/7-10 bzw. 7–11 <sup>b</sup> ] %	Studien- / Therapie- abbruch n (%)
<b>DIASMOKE</b>							
Vareniclin	150	42 [35–48] <sup>g</sup>	25 [20–35] <sup>g</sup>	44 / 56 <sup>c</sup>	6 [4–8] <sup>g</sup>	k. A.	56 (37) <sup>d</sup> / 40 (27) <sup>d</sup>
Placebo	150	41 [35–47] <sup>g</sup>	25 [20–40] <sup>g</sup>	50 / 50 <sup>c</sup>	6 [5–8] <sup>g</sup>	k. A.	58 (39) <sup>d</sup> / 45 (30) <sup>d</sup>
<b>EVITA</b>							
Vareniclin	151	35,1 (11,4)	21,9 (10,9)	k. A.	k. A.	20 / 51 / 29	38 (25) / 27 (18) <sup>d</sup>
Placebo	151	36,7 (11,8)	21,0 (10,3)	k. A.	k. A.	19 / 52 / 29	45 (30) / 28 (19) <sup>d</sup>
<b>Niaura 2008</b>							
Vareniclin	160	24,9 [4; 50]	22,2 [10; 60] <sup>h</sup>	11 / 89 <sup>c</sup>	5,4 (k. A.)	k. A.	55 (34) <sup>d</sup> / 51 (32) <sup>d</sup>
Placebo	160	25,7 [2; 46]	22,3 [6; 60] <sup>h</sup>	12 / 88 <sup>c</sup>	5,4 (k. A.)	k. A.	56 (35) <sup>d</sup> / 58 (36) <sup>d</sup>
<b>Stein 2013</b>							
Vareniclin	137	22,8 (10,1)	19,5 (8,5)	k. A.	5,6 (2,1)	k. A.	22 (16) <sup>d</sup> / k. A.
Placebo	45	23,0 (11,3)	21,1 (10,4)	k. A.	6,0 (2,4)	k. A.	10 (22) <sup>d</sup> / k. A.
<p>a. Anzahl randomisierter Raucherinnen und Raucher. Werte, die auf anderen Personenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. Im FTZA können Werte zwischen 0 und 10 erreicht werden, im FTQ können Werte zwischen 0 und 11 erreicht werden.</p> <p>c. 0 / ≥ 1</p> <p>d. eigene Berechnung</p> <p>e. in den letzten 7 Tagen</p> <p>f. Anzahl von Abstinenzversuchen mit mehr als 24 Stunden Dauer. Spannweite aller Raucherinnen und Raucher: 0; 500. Der berichtete Maximalwert von 500 könnte die Mittelwerte und Standardabweichungen in den Behandlungsgruppen erheblich beeinflussen.</p> <p>g. Median [Q1–Q3]</p> <p>h. im letzten Monat</p> <p>FTQ: Fagerström Tolerance Questionnaire; FTZA: Fagerström-Test für Zigarettenabhängigkeit; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Raucherinnen und Raucher; n: Anzahl Raucherinnen und Raucher mit Ereignis; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; SD: Standardabweichung</p>							

Tabelle 28: Angaben zu Vorerkrankungen (Vareniclin, Investigator-initiierte Studien) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	COPD n (%)	Asthma n (%)	Kardiovaskuläre Erkrankungen n (%)	Diabetes mellitus n (%)	Psychiatrische Erkrankungen n (%)	Depression n (%)	Schizophrenie oder schizoaffektive Störung n (%)	Suchterkrankungen n (%)
<b>ANRS144 Inter- ACTIV</b>									
Vareniclin	123	k. A.	k. A.	k. A.	4 (3)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	125	k. A.	k. A.	k. A.	5 (4)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<b>Ashare 2019</b>									
Vareniclin	89	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	<u>injizierbare Substanzen</u> in der Vergangenheit: 3 (3) / aktuell: k. A. <u>Alkohol</u> in der Vergangenheit: 4 (4) / aktuell: 2 (2) <u>Substanzabhängigkeit</u> in der Vergangenheit: 12 (13) / aktuell: 6 (7)
Placebo	90	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	<u>injizierbare Substanzen</u> in der Vergangenheit: 4 (4) / aktuell: k. A. <u>Alkohol</u> in der Vergangenheit: 1 (1) / aktuell: 3 (3) <u>Substanzabhängigkeit</u> in der Vergangenheit: 11 (12) / aktuell: 3 (3)
<b>Cinciripini 2013</b>									
Vareniclin	86	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	106	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

Tabelle 28: Angaben zu Vorerkrankungen (Vareniclin, Investigator-initiierte Studien) (mehreseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	COPD n (%)	Asthma n (%)	Kardiovaskuläre Erkrankungen n (%)	Diabetes mellitus n (%)	Psychiatrische Erkrankungen n (%)	Depression n (%)	Schizophrenie oder schizoaffektive Störung n (%)	Suchterkrankungen n (%)
<b>Cinciripini 2018</b>									
Vareniclin	166	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	10 (6)	k. A.	k. A.
Placebo	56	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	4 (7)	k. A.	k. A.
<b>DIASMOKE</b>									
Vareniclin	150	k. A.	k. A.	k. A.	150 (100) <sup>b</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	150	k. A.	k. A.	k. A.	150 (100) <sup>b</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<b>EVITA</b>									
Vareniclin	151	k. A.	k. A.	<u>Angina Pectoris</u> : 12 (8) <u>Herzinfarkt</u> : ST-Streckenhebung: 86 (57) / Nicht-ST- Streckenhebung: 53 (35) <u>Bluthochdruck</u> : 79 (52) <u>periphere</u> <u>Gefäßerkrankung</u> / <u>pAVK</u> : k. A.	33 (22)	k. A.	16 (11)	k. A.	k. A.

Tabelle 28: Angaben zu Vorerkrankungen (Vareniclin, Investigator-initiierte Studien) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	COPD n (%)	Asthma n (%)	Kardiovaskuläre Erkrankungen n (%)	Diabetes mellitus n (%)	Psychiatrische Erkrankungen n (%)	Depression n (%)	Schizophrenie oder schizoaffektive Störung n (%)	Suchterkrankungen n (%)
Placebo	151	k. A.	k. A.	<u>Angina Pectoris</u> : 7 (5) <u>Herzinfarkt</u> : ST-Streckenhebung: 83 (55) / Nicht-ST- Streckenhebung: 61 (40) <u>Bluthochdruck</u> : 70 (46) <u>periphere</u> <u>Gefäßerkrankung /</u> <u>pAVK</u> : k. A.	26 (17)	k. A.	9 (6)	k. A.	k. A.
<b>Niaura 2008</b>									
Vareniclin	160	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	160	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<b>Stein 2013</b>									
Vareniclin	137	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A. <sup>c</sup>
Placebo	45	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A. <sup>c</sup>
<p>a. Anzahl randomisierter Raucherinnen und Raucher. Werte, die auf anderen Personenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. alle Studienteilnehmenden mit Diabetes mellitus Typ 2</p> <p>c. Alle Studienteilnehmenden befanden sich in einer Methadonbehandlung.</p> <p>COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Raucherinnen und Raucher; n: Anzahl Raucherinnen und Raucher mit Ereignis; pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit</p>									

### A3.2.3 Nicotin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung (Fragestellung 4)

#### A3.2.3.1 Studiendesign und Studienpopulationen – Nicotin

Tabelle 29: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Herstellerstudien) – RCT, direkter Vergleich: Nicotin vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Personen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
94NNBT011	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher ohne schwere kardiovaskuläre Erkrankungen	Nicotinsublingualtabletten (N = 123) Placebosublingualtabletten (N = 124)	Screening: 4 Wochen  Behandlung: mindestens 3 Monate  Beobachtung: 12 Monate	1 Zentrum in Schweden  04/1995–10/1996	primär: dauerhafte Rauchfreiheit (Woche 2 bis Monat 6) sekundär: dauerhafte Rauchfreiheit, UEs
94NNBT012	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher ohne schwere kardiovaskuläre Erkrankungen	Nicotinsublingualtabletten (N = 120) Placebosublingualtabletten (N = 121)	Screening: 4 Wochen  Behandlung: mindestens 3 Monate  Beobachtung: 12 Monate	1 Zentrum in den USA  01/1996–05/1997	primär: dauerhafte Rauchfreiheit (Woche 2 bis Monat 6) sekundär: dauerhafte Rauchfreiheit, UEs
96-NNIN-016	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher ohne schwere kardiovaskuläre Erkrankung	Nicotininhalator (N = 200) Placeboinhalator (N = 200)	Screening: 1 Woche  Behandlung: bis 18 Monate  Beobachtung: 24 Monate	2 Zentren in der Schweiz  02/1997–05/1999	primär: ≥ 50 % Reduktion der Anzahl gerauchter Zigaretten (Woche 6 bis Monat 4) sekundär: dauerhafte Rauchfreiheit, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 29: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Herstellerstudien) – RCT, direkter Vergleich: Nicotin vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Personen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
980-CHC-1013-028	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher ohne schwere kardiovaskuläre Erkrankungen	Nicotinkaugummi (N = 184) Placebokaugummi (N = 180)	Screening: k. A.  Behandlung: bis 12 Monate  Beobachtung: 13 Monate	2 Zentren in Deutschland und der Schweiz  10/2001–07/2003	primär: ≥ 50 % Reduktion der Anzahl gerauchter Zigaretten (Woche 6 bis Monat 4) sekundär: dauerhafte Rauchfreiheit, UEs
980-CHC-9021-013	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher ohne schwere kardiovaskuläre Erkrankungen	Nicotinkaugummi STR (N = 96) Nicotinkaugummi LTR (N = 97) Placebokaugummi STR (N = 96) Placebokaugummi LTR (N = 96)	Screening: k. A.  Behandlung: bis 9 Monate  Beobachtung: 12 Monate	2 Zentren in Deutschland  03/2000–11/2001	primär: ≥ 50 % Reduktion der Anzahl gerauchter Zigaretten (Woche 6 bis Monat 4) sekundär: dauerhafte Rauchfreiheit, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
98-NNCG-014	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher ohne schwere kardiovaskuläre Erkrankungen	Nicotinkaugummi <sup>b</sup> ▪ 2mg (N = 65) ▪ 4 mg (N = 140) Placebokaugummi <sup>b</sup> ▪ 2 mg (N = 68) ▪ 4 mg (N = 138)	Screening: 1 Woche  Behandlung: bis 12 Monate  Beobachtung: 24 Monate	1 Zentrum in Dänemark  02/1999–05/2001	primär: ≥ 50 % Reduktion der Anzahl gerauchter Zigaretten (Woche 6 bis Monat 4 und 12) sekundär: dauerhafte Rauchfreiheit, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs



Tabelle 29: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Herstellerstudien) – RCT, direkter Vergleich: Nicotin vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Personen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
98-NNCG-017	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher ohne schwere kardiovaskuläre Erkrankungen	Nicotinkaugummi <sup>b</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2 mg (N = 61)</li> <li>▪ 4 mg (N = 157)</li> </ul> Placebokaugummi <sup>b</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2 mg (N = 65)</li> <li>▪ 4 mg (N = 153)</li> </ul>	Screening: 1 Woche  Behandlung: bis 12 Monate  Beobachtung: 15 Monate	3 Zentren in Australien  06/1999–03/2001	primär: ≥ 50 % Reduktion der Anzahl gerauchter Zigaretten (Woche 6 bis Monat 4) sekundär: dauerhafte Rauchfreiheit, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
98-NNIN-027	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher ohne schwere kardiovaskuläre Erkrankungen	Nicotininhalator (N = 215) Placeboinhalator (N = 214)	Screening: 1 Woche  Behandlung: bis 12 Monate  Beobachtung: 15 Monate	3 Zentren in den USA  08/1999–04/2001	primär: ≥ 50 % Reduktion der Anzahl gerauchter Zigaretten (Woche 6 bis Monat 4) sekundär: dauerhafte Rauchfreiheit, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
EAGLES / CATS	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kohorte mit stabiler psychiatrischer Erkrankung oder</li> <li>▪ Kohorte ohne psychiatrische Erkrankung</li> </ul>	Vareniclin (N = 2037) <sup>c</sup> Bupropion (N = 2034) <sup>c</sup> Nicotin transdermales Pflaster (N = 2038) Placebo (N = 2035)	Screening: k. A.  Behandlung: 12 Wochen  Beobachtung: 24 Wochen (optionale 28-wöchige Nachbeobachtung in der Extensionsstudie A3051148 <sup>d</sup> )	150 Zentren in Argentinien, Australien, Brasilien, Bulgarien, Chile, Dänemark, Deutschland, Finnland, Kanada, Mexiko, Neuseeland, Russland, Slowakei, Spanien, Südafrika und den USA  11/2011–07/2015 (Hauptstudie + Extension)	<u>Hauptstudie:</u> primär: neuropsychiatrische UEs sekundär: dauerhafte Rauchfreiheit, Morbidität, UEs <u>Extension:</u> primär: kardiovaskuläre UEs sekundär: dauerhafte Rauchfreiheit, UEs

Tabelle 29: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Herstellerstudien) – RCT, direkter Vergleich: Nicotin vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Personen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
A6431111	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher ohne schwere kardiovaskuläre Erkrankungen	Nicotin-Spray (N = 318) Placebo-Spray (N = 161)	Screening: k. A.  Behandlung: mindestens 6 Wochen  Beobachtung: 52 Wochen	3 Zentren in Dänemark und Deutschland  03/2009–06/2010	primär: Abstinenzrate (Woche 2–6), dauerhafte Rauchfreiheit (Monat 24 und 52) sekundär: UEs
NICLIB-9142-001	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Raucherinnen ohne schwere kardiovaskuläre Erkrankungen	Nicotinkaugummi <sup>b</sup> ▪ 2 mg (N = 106) ▪ 4 mg (N = 86) Placebokaugummi <sup>b</sup> ▪ 2 mg (N = 27) ▪ 4 mg (N = 21)	Screening: k. A.  Behandlung: mindestens 12 Wochen  Beobachtung: 26 Wochen	2 Zentren in Schweden  09/2002–05/2003	primär: Gewichtszunahme zu Woche 12 sekundär: dauerhafte Rauchfreiheit, UEs
NICTDP3038	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher ohne schwere Erkrankungen	Nicotin-Spray (N = 597) Placebo-Spray (N = 601)	Screening: k. A.  Behandlung: mindestens 12 Wochen  Beobachtung: 26 Wochen	8 Zentren in den USA  01/2015–02/2016	primär: Abstinenzrate (Woche 2-6) sekundär: dauerhafte Rauchfreiheit UEs
T89NT01	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher ohne schwere kardiovaskuläre Erkrankungen	Nicotin transdermales Pflaster (N = 145) Placebo transdermales Pflaster (N = 144)	Screening: k. A.  Behandlung: mindestens 12 Wochen  Beobachtung: 12 Monate	1 Zentrum in Dänemark  08/1989–09/1990	primär: Abstinenzrate (Monat 3) sekundär: dauerhafte Rauchfreiheit, UEs

Tabelle 29: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Herstellerstudien) – RCT, direkter Vergleich: Nicotin vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Personen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
T89NT07	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher ohne schwere kardiovaskuläre Erkrankungen	Nicotin transdermales Pflaster (N = 113) Placebo transdermales Pflaster (N = 107)	Screening: 2 Wochen  Behandlung: mindestens 12 Wochen  Beobachtung: 18 Monate	1 Zentrum in den USA  01/1990–11/1991	primär: unklar <sup>e</sup> sekundär: dauerhafte Rauchfreiheit, UEs
T90NI01	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher ohne schwere kardiovaskuläre Erkrankungen	Nicotininhalator (N = 112) Placeboinhalator (N = 111)	Screening: 4 Wochen  Behandlung: mindestens 3 Monate  Beobachtung: 18 Monate	1 Zentrum in den USA  10/1990–11/1992	primär: unklar <sup>e</sup> sekundär: dauerhafte Rauchfreiheit, UEs
T90NI02	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher ohne schwere kardiovaskuläre Erkrankungen	Nicotininhalator (N = 129) Placeboinhalator (N = 113)	Screening: 1 Woche  Behandlung: mindestens 3 Monate  Beobachtung: 12 Monate	1 Zentrum in den USA  11/1990–04/1992	primär: unklar <sup>e</sup> sekundär: dauerhafte Rauchfreiheit, UEs
T90NI03	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher ohne schwere Erkrankungen	Nicotininhalator (N = 145) Placeboinhalator (N = 142)	Screening: k. A.  Behandlung: mindestens 3 Monate  Beobachtung: 12 Monate	1 Zentrum in Dänemark  10/1990–01/1992	primär: unklar <sup>e</sup> sekundär: dauerhafte Rauchfreiheit, UEs

Tabelle 29: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Herstellerstudien) – RCT, direkter Vergleich: Nicotin vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Personen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
T91NI04	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher ohne schwere kardiovaskuläre Erkrankungen	Nicotininhalator (N = 123) Placeboinhalator (N = 124)	Screening: k. A.  Behandlung: mindestens 3 Monate  Beobachtung: 12 Monate	1 Zentrum in Schweden  10/1992–06/1994	primär: dauerhafte Rauchfreiheit sekundär: UEs
T91NT08	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher ohne schwere kardiovaskuläre Erkrankungen	Nicotin transdermales Pflaster + Nicotinkaugummi (N = 149) <sup>f</sup> Nicotin transdermales Pflaster + Placebokaugummi (N = 150) Placebo transdermales Pflaster + Placebokaugummi (N = 75)	Screening: 1 Woche  Behandlung: mindestens 12 Wochen  Beobachtung: 12 Monate	1 Zentrum in Belgien  10/1991–03/1993	primär: Abstinenzrate (Woche 1 bis Monat 3) sekundär: dauerhafte Rauchfreiheit, UEs
T92NNIN002	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher ohne schwere kardiovaskuläre Erkrankungen	Nicotininhalator (N = 111) Placeboinhalator (N = 111)	Screening: 4 Wochen  Behandlung: mindestens 3 Monate  Beobachtung: 12 Monate	1 Zentrum in den USA  11/1992–04/1994	primär: Abstinenzrate (Woche 6) sekundär: dauerhafte Rauchfreiheit, UEs
T92NNIN003	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher ohne schwere kardiovaskuläre Erkrankungen	Nicotininhalator (N = 112) Placeboinhalator (N = 111)	Screening: 4 Wochen  Behandlung: mindestens 3 Monate  Beobachtung: 12 Monate	1 Zentrum in den USA  11/1992–04/1994	primär: Abstinenzrate (Woche 6) sekundär: dauerhafte Rauchfreiheit, UEs

Tabelle 29: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Herstellerstudien) – RCT, direkter Vergleich: Nicotin vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Personen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
T93NNPA004	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher ohne schwere Erkrankungen	Behandlung 26 Wochen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nicotin 25 mg transdermales Pflaster (N = 715)</li> <li>▪ Nicotin 15 mg transdermales Pflaster (N = 715)</li> <li>▪ Placebo transdermales Pflaster (N = 714)</li> </ul> Behandlung 12 Wochen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nicotin 25 mg transdermales Pflaster (N = 715)</li> <li>▪ Nicotin 15 mg transdermales Pflaster 8 (N = 716)</li> </ul>	Screening: k. A.  Behandlung: bis 26 bzw. 12 Wochen  Beobachtung: 24 Monate	36 Zentren in Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Italien, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Spanien, Schweden, Schweiz und dem Vereinigtem Königreich          01/1994–11/1995	primär: Abstinenzrate, dauerhafte Rauchfreiheit sekundär: UEs
CHN-Nicotine Mint Lozenge-002	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher ohne schwere kardio-/zerebrovaskuläre Erkrankungen	Nicotinlutschtabelle <sup>b</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2 mg (N = 241)</li> <li>▪ 4 mg (N = 120)</li> </ul> Placebolutschtabelle <sup>b</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2 mg (N = 242)</li> <li>▪ 4 mg (N = 120)</li> </ul>	Screening: 7 Tage  Behandlung: bis 24 Wochen  Beobachtung: 12 Monate	10 Zentren in China  05/2009–08/2011	primär: Abstinenzrate (Woche 6) sekundär: dauerhafte Rauchfreiheit, UEs
S1420015	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher ohne schwere kardiovaskuläre Erkrankungen	Nicotinkaugummi <sup>g</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2 mg (N = 819)</li> <li>▪ 4 mg (N = 830)</li> </ul> Placebokaugummi <sup>g</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2 mg (N = 817)</li> <li>▪ 4 mg (N = 831)</li> </ul>	Screening: 2 Wochen  Behandlung: 16 Wochen  Beobachtung: 6 Monate <sup>h</sup>	27 Zentren in den USA  03/1999–11/1999	primär: 28-tägige Abstinenzrate sekundär: dauerhafte Rauchfreiheit, AEs

Tabelle 29: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Herstellerstudien) – RCT, direkter Vergleich: Nicotin vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Personen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu patientenrelevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer wurden vor Randomisierung gemäß ihrer Tabakabhängigkeit der 2 mg Dosis bzw. der 4 mg Dosis zugeordnet.</p> <p>c. Der Arm ist für die vorliegende Fragestellung nicht relevant und wird in den weiteren Tabellen zu dieser Fragestellung nicht mehr aufgeführt.</p> <p>d. An der Extensionsstudie durften auch Personen teilnehmen, welche die 12 Wochen Behandlung nicht abgeschlossen, oder mit dem Rauchen nicht aufgehört hatten.</p> <p>e. unterschiedliche Angaben zur Definition des primären Endpunkts im Studienbericht (Abstinenzrate oder Rückfall)</p> <p>f. diskrepante Angaben im Studienbericht (N = 149 bzw. N = 150)</p> <p>g. Die Auswahl der Dosierung erfolgte vor Randomisierung durch die Studienteilnehmer anhand der Hinweise auf den Kaugummiverpackungen.</p> <p>h. Studienteilnehmer, die nach 8 Wochen nicht mit dem Rauchen aufgehört hatten wurden aus der Studie ausgeschlossen.</p> <p>k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter Raucherinnen und Raucher; LTR: long-term smoking reduction; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; STR: short-term smoking reduction; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 30: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Investigator-initiierte Studien) – RCT, direkter Vergleich: Nicotin vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Personen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
Abdelghany 2022	RCT, einfach verblindet, parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher ohne chronische Vorerkrankungen	Nicotinkaugummi <sup>b</sup> (N = 25) Bupropion (N = 25) <sup>c</sup> Nicotinkaugummi <sup>b</sup> + Bupropion (N = 25) <sup>c</sup> Placebotablette (N = 25)	Screening: k. A.  Behandlung: 12 Wochen <sup>d</sup>  Beobachtung: 6 Monate	1 Zentrum in Ägypten  04/2015—07/2017	primär: Rauchstatus <sup>e</sup> (Monat 3) sekundär: dauerhafte Rauchfreiheit, UEs
Bolliger 2000	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene, gesunde Raucherinnen und Raucher	Nicotinhalator (N = 200) Placeboinhalator (N = 200)	Screening: k. A.  Behandlung: bis zu 18 Monate  Beobachtung: 24 Monate	2 Zentren in der Schweiz  Zeitraum: k. A.	primär: ≥ 50 % Reduktion der Anzahl geraucher Zigaretten (Woche 6 bis Monat 4) sekundär: dauerhafte Rauchfreiheit, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
Daughton 1998	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher ohne schwere kardiovaskuläre Erkrankungen	Nicotin transdermales Pflaster (N = 184) Placebo transdermales Pflaster (N = 185)	Screening: k. A.  Behandlung: 10 Wochen  Beobachtung: 12 Monate	21 Zentren in den USA  Zeitraum: k. A.	primär: Abstinenzrate (Monat 3), dauerhafte Rauchfreiheit (Monat 6 und 12) sekundär: UEs
Garvey 2000	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene, gesunde Raucherinnen und Raucher	Nicotinkaugummi <sup>b</sup> ▪ 2 mg (N = 202) ▪ 4 mg (N = 203) Placebo (N = 203)	Screening: k. A.  Behandlung: mindestens 2 Monate  Beobachtung: 12 Monate	USA <sup>f</sup>  Zeitraum: k. A.	primär / sekundär <sup>g</sup> : dauerhafte Rauchfreiheit (Monat 12), Morbidität, UEs

Tabelle 30: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Investigator-initiierte Studien) – RCT, direkter Vergleich: Nicotin vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Personen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
Gourlay 1995	RCT, doppelblind, parallel	Raucherinnen und Rauchen ohne schwere Vorerkrankungen die nach einem 1. Versuch, mit dem Rauchen aufzuhören (in Phase 1 der Studie), wieder moderat bis stark rauchen <sup>h</sup>	Nicotin transdermales Pflaster (N = 315) Placebo transdermales Pflaster (N = 314)	Screening: k. A. Behandlung: 12 Wochen Beobachtung: 26 Wochen	Australien <sup>f</sup> Zeitraum: k. A.	primär: 28-tägige Abstinenzrate (Woche 12) sekundär: dauerhafte Rauchfreiheit, UEs
Harackiewicz 1988	RCT, einfach verblindet, parallel	erwachsene Raucherinnen und Rauchen ohne schwere kardiovaskuläre Erkrankungen	Nicotinkaugummi + Manual zur Selbsthilfe <sup>i</sup> (N = 99) nur Manual zur Selbsthilfe <sup>i</sup> (N = 52) Broschüre mit Tipps zum Rauchstopp <sup>j</sup> (N = 46) <sup>c</sup>	Screening: k. A. Behandlung (Nicotinkaugummi): bis 6 Monate Beobachtung: 12 Monate	2 Zentren in den USA Zeitraum: k. A.	primär / sekundär <sup>g</sup> : dauerhafte Rauchfreiheit (Monat 6 und 12), UEs
Hjalmarson 1984	RCT, doppelblind, parallel	Raucherinnen und Raucher	Nicotinkaugummi + Gruppentherapie (N = 106) Placebokaugummi + Gruppentherapie (N = 100)	Screening: k. A. Behandlung: keine Einschränkung Beobachtung: 12 Monate	1 Zentrum in Schweden 1981–1982	primär / sekundär <sup>g</sup> : dauerhafte Rauchfreiheit (Monat 6 und 12), UEs



Tabelle 30: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Investigator-initiierte Studien) – RCT, direkter Vergleich: Nicotin vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Personen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
Hughes 1989	RCT, doppelblind, parallel	Raucherinnen und Raucher	Nicotinkaugummi (N = 210) Placebokaugummi (N = 105)	Screening: k. A.  Behandlung: mindestens 3 Monate  Beobachtung: 12 Monate	2 Zentren in den USA  1984–1985 <sup>k</sup>	primär / sekundär <sup>g</sup> : dauerhafte Rauchfreiheit (Monat 6 und 12), UEs
Hughes 1990	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher	Nicotinkaugummi ▪ 0,5 mg (N = 20) <sup>c</sup> ▪ 2 mg (N = 20) ▪ 4 mg (N = 19) Placebokaugummi (N = 19)	Screening: k. A.  Behandlung: mindestens 3 Monate  Beobachtung: 9 Monate	USA <sup>f</sup>  Zeitraum: k. A.	primär / sekundär <sup>g</sup> : dauerhafte Rauchfreiheit (Monat 6), UEs
Hughes 2003	RCT, parallel <sup>l</sup>	erwachsene Raucherinnen und Raucher mit früherer Alkoholabhängigkeit <sup>m</sup>	Nicotin transdermales Pflaster (N = 61) Placebo transdermales Pflaster (N = 54)	Screening: k. A.  Behandlung: 12 Wochen  Beobachtung: 6 Monate	2 Zentren in den USA  Zeitraum: k. A.	primär: dauerhafte Rauchfreiheit (Woche 2 bis Monat 6) sekundär: Morbidität, UEs
Jensen 1990	RCT, offen, parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher	Nicotinkaugummi (N = 211) Silberacetat-Kaugummi (N = 203) <sup>c</sup> normales Kaugummi (N = 82)	Screening: k. A.  Behandlung: mindestens 6 Wochen  Beobachtung: 12 Monate	1 Zentrum in Dänemark  Zeitraum: k. A.	primär: dauerhafte Rauchfreiheit (Woche 26) sekundär: dauerhafte Rauchfreiheit (Woche 52), UEs

Tabelle 30: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Investigator-initiierte Studien) – RCT, direkter Vergleich: Nicotin vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Personen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
Jorenby 1999	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher ohne schwere oder instabile Erkrankungen	Nicotin transdermales Pflaster (N = 244) Bupropion (N = 244) <sup>c</sup> Bupropion + Nicotin transdermales Pflaster (N = 245) <sup>c</sup> Placebo (N = 160)	Screening: k. A. Behandlung: 9 Wochen Beobachtung: 12 Monate	4 Zentren in den USA 08/1995–03/1997	primär: Abstinenzrate (Monat 6 und 12) sekundär: dauerhafte Rauchfreiheit (Monat 6 und 12), UEs
Joseph 1996	RCT, doppelblind, parallel	Raucherinnen und Raucher (Alter ≥ 45 Jahre) mit ≥ 1 kardio- oder zerebrovaskulärer Erkrankung	Nicotin transdermales Pflaster (N = 294) Placebo transdermales Pflaster (N = 290)	Screening: k. A. Behandlung: 10 Wochen Beobachtung: 24 Wochen	10 Zentren in den USA 11/1994–06/1995 <sup>k</sup>	primär: SUEs <sup>n</sup> sekundär: dauerhafte Rauchfreiheit (Woche 6-24), UEs
Pirie 1992	RCT, offen, parallel	Raucherinnen (Alter 20–64 Jahre) ohne kardiovaskuläre Erkrankungen, die während der Raucherentwöhnung ihr Gewicht halten wollen	Nicotin-kaugummi + FFS (N = 108) Nicotin-kaugummi + FFS + verhaltensbezogenes Gewichtskontrollprogramm (N = 98) FFS + verhaltensbezogenes Gewichtskontrollprogramm (N = 108) FFS (N = 103)	Screening: k. A. Behandlung: ▪ Nicotin-kaugummi: bis 5 Monate ▪ FFS: 8 Wochen Beobachtung: 12 Monate	USA <sup>f</sup> Zeitraum: k. A.	primär / sekundär <sup>g</sup> : dauerhafte Rauchfreiheit (Monat 6 und 12)

Tabelle 30: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Investigator-initiierte Studien) – RCT, direkter Vergleich: Nicotin vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Personen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
Prapavessis 2007	RCT, offen, parallel	erwachsene, inaktive <sup>o</sup> Raucherinnen	Phase I <sup>p</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Übungsprogramm (N = 76)</li> <li>▪ kognitive Verhaltens- therapie (N = 66)</li> </ul> Phase II <sup>q</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nicotin transdermales Pflaster + Übungsprogramm (n = 27)</li> <li>▪ Nicotin transdermales Pflaster + kognitive Verhaltenstherapie (n = 33)</li> <li>▪ Übungsprogramm (n = 26)</li> <li>▪ kognitive Verhaltens- therapie (n = 35)</li> </ul>	Screening: k. A.  Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Übungsprogramm / kognitive Verhaltenstherapie: 12 Wochen</li> <li>▪ Nicotin transdermales Pflaster: 10 Wochen</li> </ul> Beobachtung: 12 Monate	k. A.	primär: Abstinenzrate (Woche 6 und 18), dauerhafte Rauchfreiheit (Woche 52) sekundär: Morbidität
Shiffman 2002	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher ohne kardiale Vorerkrankungen	Nicotinlutschtablette <sup>b</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2 mg (N = 459)</li> <li>▪ 4 mg (N = 450)</li> </ul> Placebolutschtablette <sup>b</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 2 mg (N = 458)</li> <li>▪ 4 mg (N = 451)</li> </ul>	Screening: k. A.  Behandlung: mindestens 12 Wochen  Beobachtung: 12 Monate	15 Zentren in USA und Vereinigtem Königreich  Zeitraum: k. A.	primär: Abstinenzrate (Woche 2–6) <sup>r</sup> sekundär: dauerhafte Rauchfreiheit, UEs
Stein 2013	RCT, doppelblind <sup>s</sup> , parallel	Raucherinnen und Raucher in Methadon- behandlung	Nicotin transdermales Pflaster <sup>t</sup> / Nicotinkaugummi <sup>u</sup> (N = 133) Vareniclin (N = 137) <sup>c</sup> Placebo (N = 45)	Screening: k. A.  Behandlung: 24 Wochen  Beobachtung: 6 Monate	9 Zentren in den USA  08/2008–10/2012	primär: 7 Tage Punktprävalenz (zu Monat 6) sekundär: dauerhafte Rauchfreiheit, UEs

Tabelle 30: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Investigator-initiierte Studien) – RCT, direkter Vergleich: Nicotin vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Personen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
Tonnesen 2012	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher ohne schwere kardio- / zerebrovaskuläre Erkrankungen	Nicotin-Spray (N = 318) Placebo-Spray (N = 161)	Screening: k. A.  Behandlung: bis zu 24 Wochen  Beobachtung: 52 Wochen	3 Zentren in Dänemark und Deutschland  03/2009—06/2010	primär: Abstinenzrate (Woche 2–6), dauerhafte Rauchfreiheit (Woche 2–24 und Woche 2–52) sekundär: UEs
Wong 1999	RCT, teilweise verblindet, parallel	erwachsene Raucherinnen und Raucher (≤ 65 Jahre) in guter gesundheitlicher Verfassung	Teilpopulation aus 1 Zentrum <sup>v</sup> : Nicotin transdermales Pflaster + Placebo <sup>w</sup> (N = 25) Placebo <sup>w</sup> (N = 26) Naltrexon (N = 23) <sup>c</sup> Naltrexon + Nicotin transdermales Pflaster (N = 26) <sup>c</sup>	Screening: k. A.  Behandlung: 12 Wochen  Beobachtung: 6 Monate	5 Zentren in den USA  Zeitraum: k. A.	primär: 7 Tage Punktprävalenz (zu Woche 12 und 24), Abstinenzrate (Woche 12), sekundär: dauerhafte Rauchfreiheit (Woche 24), UEs

Tabelle 30: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien (Investigator-initiierte Studien) – RCT, direkter Vergleich: Nicotin vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Personen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu patientenrelevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer wurden vor Randomisierung gemäß ihrer Tabakabhängigkeit der 2 mg Dosis bzw. der 4 mg Dosis zugeordnet.</p> <p>c. Der Arm ist für die vorliegende Fragestellung nicht relevant und wird in den weiteren Tabellen zu dieser Fragestellung nicht mehr aufgeführt.</p> <p>d. Raucherinnen und Raucher in den Bupropion-Armen erhielten Bupropion für 7–9 Wochen, sofern zu Woche 7 kein Effekt beobachtet wurde.</p> <p>e. umfasst Abstinenzrate, gelegentliches Rauchen nach initialem Rauchstopp, Rückfälle sowie andauerndes Rauchen während des Behandlungszeitraums</p> <p>f. keine Angaben zur Anzahl beteiligter Zentren</p> <p>g. unklar, ob es sich um primäre oder sekundäre Endpunkte handelt</p> <p>h. Für die Nutzenbewertung relevant ist die Phase 2 der Studie. Der Einschluss in die Phase 2 der Studie erfolgte 17–30 Wochen nach dem 1. Versuch, mit dem Rauchen aufzuhören.</p> <p>i. enthält Informationen zum Rauchen und detaillierte Anleitungen zum Rauchstopp einschließlich der Anwendung von Nicotinkaugummi</p> <p>j. enthält nur allgemeine Informationen zum Rauchen sowie Tipps zum Rauchstopp</p> <p>k. Rekrutierungszeitraum</p> <p>l. keine Angaben zur Verblindung</p> <p>m. Der Konsum von Alkohol oder illegaler Drogen <math>\leq</math> 30 Tage vor Studieneintritt war nicht erlaubt.</p> <p>n. umfasst Tod, Myokardinfarkt, Herzstillstand oder Hospitalisierung wegen Verschlechterung bestehender Angina Pectoris, Arrhythmie oder Herzinsuffizienz</p> <p>o. definiert als <math>&lt;</math> 30 Minuten moderate bis intensive Bewegung, 2-mal pro Woche in den letzten 6 Monaten</p> <p>p. 6 Wochen vor Rauchstopp</p> <p>q. In Phase I haben 121 der randomisierten Raucherinnen das zugewiesene Programm absolviert, diese wurden nach Rauchstopp in Phase II erneut randomisiert. Für die Nutzenbewertung relevant ist nur die Phase II der Studie.</p> <p>r. Die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer wurden zu jeder Visite ab Woche 2 auf dauerhafte Abstinenz untersucht. War diese nicht erfüllt, mussten sie die Studie abbrechen.</p> <p>s. gilt nur für den Vergleich Vareniclin vs. Placebo</p> <p>t. Die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer wurden vor Randomisierung gemäß ihrer Tabakabhängigkeit der 42 mg Dosis bzw. der 21 mg Dosis zugeordnet.</p> <p>u. Das Nicotinkaugummi sollte zusätzlich genommen werden bei Rauchverlangen und wenn die Studienteilnehmerinnen / -teilnehmer das Bedürfnis hatten wieder mit dem Rauchen anzufangen.</p> <p>v. Insgesamt wurden 350 Teilnehmerinnen und Teilnehmer in die Studie eingeschlossen, davon 100 in einem Zentrum in Minnesota; ausschließlich von dieser Teilpopulation werden Ergebnisse in der Publikation berichtet.</p> <p>w. Naltrexonplacebo</p> <p>FFS: American Lung Association's Freedom from Smoking clinic program; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter Raucherinnen und Raucher; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 31: Charakterisierung der Studienpopulationen (Nicotin, Herstellerstudien) – Alter, Geschlecht und Abstammung (mehrseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Alter [12–17 / 18–65 / > 65 Jahre] %	Geschlecht [w / m] %	Abstammung [weiß / schwarz / asiatisch / andere] %
<b>94NNBT011</b>					
Nicotin	123	45 (12)	0 <sup>b</sup> / k. A. / k. A.	63 / 37 <sup>c</sup>	k. A.
Placebo	124	45 (11)	0 <sup>b</sup> / k. A. / k. A.	55 / 45 <sup>c</sup>	k. A.
<b>94NNBT012</b>					
Nicotin	120	44 (10)	0 <sup>b</sup> / k. A. / k. A.	53 / 48 <sup>c</sup>	k. A.
Placebo	121	42 (12)	0 <sup>b</sup> / k. A. / k. A.	55 / 45 <sup>c</sup>	k. A.
<b>96-NNIN-016</b>					
Nicotin	200	46 (11)	0 / k. A. / k. A.	57 / 43 <sup>c</sup>	k. A.
Placebo	200	46 (11)	0 / k. A. / k. A.	48 / 52 <sup>c</sup>	k. A.
<b>980-CHC-1013-028</b>					
Nicotin	184	43 (10)	0 / k. A. / k. A.	46 / 54 <sup>c</sup>	k. A.
Placebo	180	44 (10)	0 / 100 / 0	35 / 65 <sup>c</sup>	k. A.
<b>980-CHC-9021-013</b>					
Nicotin	193 <sup>c</sup>	42 (10) <sup>c</sup>	0 / k. A. / k. A.	50 / 50 <sup>c</sup>	k. A.
Placebo	192 <sup>c</sup>	42 (9) <sup>c</sup>	0 / k. A. / k. A.	50 / 50 <sup>c</sup>	k. A.
<b>98-NNCG-014</b>					
Nicotin	205	45 (10)	0 / k. A. / k. A.	65 / 35 <sup>c</sup>	k. A.
Placebo	206	44 (10)	0 / k. A. / k. A.	59 / 41 <sup>c</sup>	k. A.
<b>98-NNCG-017</b>					
Nicotin	218	43 (10)	0 / k. A. / k. A.	54 / 46 <sup>c</sup>	98 / 1 / k. A. / < 1 <sup>c</sup>
Placebo	218	45 (12)	0 / k. A. / k. A.	55 / 45 <sup>c</sup>	99 / < 1 / k. A. / < 1 <sup>c</sup>

Tabelle 31: Charakterisierung der Studienpopulationen (Nicotin, Herstellerstudien) – Alter, Geschlecht und Abstammung (mehrseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Alter [12–17 / 18–65 / > 65 Jahre] %	Geschlecht [w / m] %	Abstammung [weiß / schwarz / asiatisch / andere] %
<b>98-NNIN-027</b>					
Nicotin	215	46 (12)	0 / k. A. / k. A.	59 / 41 <sup>c</sup>	93 / 2 / < 1 / 3 <sup>c</sup>
Placebo	214	45 (12)	0 / k. A. / k. A.	51 / 49 <sup>c</sup>	98 / < 1 / 0 / 1 <sup>c</sup>
<b>EAGLES / CATS</b>					
Nicotin	2038	47 (12)	0 / 93 <sup>c, d</sup> / 7 <sup>e</sup>	56 / 44	81 / 15 / 1 / 3
Placebo	2035	46 (12)	0 / 94 <sup>c, d</sup> / 6 <sup>e</sup>	57 / 43	81 / 14 / 1 / 3 <sup>f</sup>
<b>A6431111</b>					
Nicotin	318	47 (11)	0 / k. A. / k. A.	43 / 57	98 / < 1 / < 1 / < 1
Placebo	161	46 (11)	0 / k. A. / k. A.	45 / 55	100 / 0 / 0 / 0
<b>NICLIB-9142-001</b>					
Nicotin	192	44 (10)	0 / 100 / 0	100 / –	k. A.
Placebo	48	44 (9)	0 / 100 / 0	100 / –	k. A.
<b>NICTDP3038</b>					
Nicotin	597	52 (12)	0 / k. A. / k. A.	56 / 44	58 / 38 / 1 / 3 <sup>c</sup>
Placebo	601	51 (12)	0 / k. A. / k. A.	53 / 47	62 / 35 / < 1 / 2 <sup>c</sup>
<b>T89NT01</b>					
Nicotin	145	45 (14)	0 / k. A. / k. A.	72 / 28	k. A.
Placebo	144	45 (13)	0 / k. A. / k. A.	71 / 29	k. A.
<b>T89NT07</b>					
Nicotin	113	48 (11)	0 <sup>g</sup> / k. A. / k. A.	59 / 41	k. A.
Placebo	107	48 (11)	0 <sup>g</sup> / k. A. / k. A.	59 / 41	k. A.

Tabelle 31: Charakterisierung der Studienpopulationen (Nicotin, Herstellerstudien) – Alter, Geschlecht und Abstammung (mehrseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Alter [12–17 / 18–65 / > 65 Jahre] %	Geschlecht [w / m] %	Abstammung [weiß / schwarz / asiatisch / andere] %
<b>T90NI01</b>					
Nicotin	112	45 (11)	0 <sup>b</sup> / k. A. / k. A.	55 / 45 <sup>c</sup>	k. A.
Placebo	111	46 (11)	0 <sup>b</sup> / k. A. / k. A.	54 / 46 <sup>c</sup>	k. A.
<b>T90NI02</b>					
Nicotin	129	42 (9)	0 <sup>b</sup> / k. A. / k. A.	59 / 41 <sup>c</sup>	k. A.
Placebo	113	43 (10)	0 <sup>b</sup> / k. A. / k. A.	55 / 45 <sup>c</sup>	k. A.
<b>T90NI03</b>					
Nicotin	145	39 (12)	0 <sup>b</sup> / k. A. / k. A.	58 / 42 <sup>c</sup>	k. A.
Placebo	142	40 (13)	0 <sup>b</sup> / k. A. / k. A.	64 / 36 <sup>c</sup>	k. A.
<b>T91NI04</b>					
Nicotin	123	48 (11)	0 <sup>b</sup> / k. A. / k. A.	62 / 38 <sup>c</sup>	k. A.
Placebo	124	47 (10)	0 <sup>b</sup> / k. A. / k. A.	66 / 34 <sup>c</sup>	k. A.
<b>T91NT08</b>					
Nicotin	299 <sup>c</sup>	39 (7) <sup>c</sup>	0 / 100 / 0	39 / 61 <sup>c</sup>	k. A.
Placebo	75	41 (8)	0 / 100 / 0	37 / 63 <sup>c</sup>	k. A.
<b>T92NNIN002</b>					
Nicotin	111	44 (12)	0 <sup>h</sup> / k. A. / k. A.	53 / 47 <sup>c</sup>	k. A.
Placebo	111	45 (12)	0 <sup>h</sup> / k. A. / k. A.	58 / 42 <sup>c</sup>	k. A.
<b>T92NNIN003</b>					
Nicotin	112	44 (11)	0 <sup>h</sup> / k. A. / k. A.	36 / 64 <sup>c</sup>	k. A.
Placebo	111	45 (11)	0 <sup>h</sup> / k. A. / k. A.	38 / 62 <sup>c</sup>	k. A.



Tabelle 31: Charakterisierung der Studienpopulationen (Nicotin, Herstellerstudien) – Alter, Geschlecht und Abstammung (mehrseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Alter [12–17 / 18–65 / > 65 Jahre] %	Geschlecht [w / m] %	Abstammung [weiß / schwarz / asiatisch / andere] %
<b>T93NNPA004</b>					
Nicotin	2861 <sup>c</sup>	41 (10) <sup>c</sup>	0 <sup>i</sup> / k. A. / k. A.	48 / 52 <sup>c</sup>	99 / k. A. / k. A. / k. A.
Placebo	714	41 (10)	0 <sup>i</sup> / k. A. / k. A.	48 / 52	99 / k. A. / k. A. / k. A.
<b>CHN-Nicotine Mint Lozenge-002</b>					
Nicotin	361 <sup>c</sup>	40 (11) <sup>c</sup>	0 / k. A. / k. A.	4 / 96 <sup>c</sup>	k. A.
Placebo	362 <sup>c</sup>	41 (11) <sup>c</sup>	0 / k. A. / k. A.	3 / 97 <sup>c</sup>	k. A.
<b>S1420015</b>					
Nicotin	1649	44 (12)	0 / k. A. / k. A.	55 / 45	88 / 7 / < 1 / 4 <sup>c</sup>
Placebo	1648	44 (13)	0 / k. A. / k. A.	59 / 41	87 / 6 / 1 / 5 <sup>c</sup>
<p>a. Anzahl randomisierter Raucherinnen und Raucher. Werte, die auf anderen Personenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. Gemäß Einschlusskriterium wurden nur Personen ≥ 20 Jahre in die Studie eingeschlossen.</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>d. Alter: 18–64</p> <p>e. Alter: ≥ 65</p> <p>f. Bei 1 Person wurde die Abstammung mit „nicht spezifiziert“ angegeben.</p> <p>g. Gemäß Einschlusskriterium wurden nur Studienteilnehmende ≥ 18 Jahre in die Studie eingeschlossen.</p> <p>h. Gemäß Einschlusskriterium wurden nur Studienteilnehmende ≥ 21 Jahre in die Studie eingeschlossen.</p> <p>i. Gemäß Einschlusskriterium wurden nur Studienteilnehmende 20–70 Jahre in die Studie eingeschlossen.</p> <p>k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Raucherinnen und Raucher; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>					

Tabelle 32: Charakterisierung der Studienpopulationen (Nicotin, Herstellerstudien) – Rauchverhalten sowie Studien- / Therapieabbruch (mehreseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Raucherjahre [Jahre] MW [Spannweite] bzw. (SD)	Durchschnittliche Zahl Zigaretten pro Tag MW [Spannweite] bzw. (SD)	Abstinenzversuche [0 / 1 / 2 / ≥ 3] %	FTZA / FTQ MW (SD)	FTZA / FTQ [0–3 / 4–6 / 7–10 bzw. 7–11] <sup>b</sup> %	Studien- / Therapie- abbruch n (%)
<b>94NNBT011</b>							
Nicotin	123	26,1 (10,3)	18,2 (5,4)	37 / 32 / 20 / 11 <sup>c</sup>	6,3 (1,8)	2 <sup>c</sup> / k. A. / k. A.	76 (62 <sup>c</sup> ) / k. A.
Placebo	124	26,9 (9,8)	20,6 (6,8)	38 / 35 / 15 / 13 <sup>c</sup>	7,1 (1,8)	2 <sup>c</sup> / k. A. / k. A.	98 (79 <sup>c</sup> ) / k. A.
<b>94NNBT012</b>							
Nicotin	120	25,8 (10,4)	28,5 (11,5)	48 / 21 / 19 / 13	7,0 (1,8)	< 1 <sup>c</sup> / k. A. / k. A.	89 (74 <sup>c</sup> ) / k. A.
Placebo	121	24,2 (11,3)	29,4 (10,5)	40 / 29 / 21 / 10	7,1 (1,7)	0 / k. A. / k. A.	109 (90 <sup>c</sup> ) / k. A.
<b>96-NNIN-016</b>							
Nicotin	200	k. A.	28,2 [15; 70]	k. A.	5,5 (2,1)	18 <sup>c</sup> / k. A. / k. A.	56 (28 <sup>c</sup> ) / k. A.
Placebo	200	k. A.	30,3 [15; 70]	k. A.	5,6 (2,0)	19 <sup>c</sup> / k. A. / k. A.	34 (17 <sup>c</sup> ) / k. A.
<b>980-CHC-1013-028</b>							
Nicotin	184	k. A.	27,9 [20; 70]	k. A.	5,7 (1,8)	10 <sup>c</sup> / k. A. / k. A.	54 (29 <sup>c</sup> ) / k. A.
Placebo	180	k. A.	29,6 [20; 60]	k. A.	5,9 (1,9)	12 <sup>c</sup> / k. A. / k. A.	70 (39 <sup>c</sup> ) / k. A.
<b>980-CHC-9021-013</b>							
Nicotin	193 <sup>c</sup>	k. A.	24,6 [15; 70] <sup>c</sup>	k. A.	5,6 (1,9) <sup>c</sup>	13 <sup>c</sup> / k. A. / k. A.	80 (41 <sup>c</sup> ) / k. A.
Placebo	192 <sup>c</sup>	k. A.	24,7 [15; 55] <sup>c</sup>	k. A.	5,5 (2,0) <sup>c</sup>	14 <sup>c</sup> / k. A. / k. A.	91 (47 <sup>c</sup> ) / k. A.
<b>98-NNCG-014</b>							
Nicotin	205	k. A.	24,0 [15; 55]	k. A.	6,4 (1,9)	8 <sup>c</sup> / k. A. / k. A.	117 (57 <sup>c</sup> ) / k. A.
Placebo	206	k. A.	24,1 [15; 60]	k. A.	6,4 (1,8)	6 <sup>c</sup> / k. A. / k. A.	141 (68 <sup>c</sup> ) / k. A.
<b>98-NNCG-017</b>							
Nicotin	218	k. A.	29,0 [15; 78]	k. A.	6,6 (2,0)	10 <sup>c</sup> / k. A. / k. A.	108 (50 <sup>c</sup> ) / k. A.
Placebo	218	k. A.	27,4 [15; 58]	k. A.	6,4 (1,9)	10 <sup>c</sup> / k. A. / k. A.	106 (49 <sup>c</sup> ) / k. A.

Tabelle 32: Charakterisierung der Studienpopulationen (Nicotin, Herstellerstudien) – Rauchverhalten sowie Studien- / Therapieabbruch (mehreseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Raucherjahre [Jahre] MW [Spannweite] bzw. (SD)	Durchschnittliche Zahl Zigaretten pro Tag MW [Spannweite] bzw. (SD)	Abstinenzversuche [0 / 1 / 2 / ≥ 3] %	FTZA / FTQ MW (SD)	FTZA / FTQ [0–3 / 4–6 / 7–10 bzw. 7–11] <sup>b</sup> %	Studien- / Therapie- abbruch n (%)
<b>98-NNIN-027</b>							
Nicotin	215	k. A.	29,3 [20; 60]	k. A.	6,5 (2,0)	7 <sup>c</sup> / k. A. / k. A.	127 (59 <sup>c</sup> ) / k. A.
Placebo	214	k. A.	30,4 [20; 60]	k. A.	6,6 (1,9)	7 <sup>c</sup> / k. A. / k. A.	151 (71 <sup>c</sup> ) / k. A.
<b>EAGLES / CATS</b>							
Nicotin	2038	28,6 [1; 63] <sup>c</sup>	20,8 [10; 60] <sup>c, d</sup>	76 / 18 / 5 <sup>c, e</sup>	5,8 (2,0)	13 / 50 / 37	1027 (50 <sup>c</sup> ) / 484 (24)
Placebo	2035	28,3 [2; 62] <sup>c</sup>	18,0 [1; 117] <sup>c, d</sup>	78 / 18 / 5 <sup>c, e</sup>	5,7 (2,0)	15 / 48 / 37	1028 (51 <sup>c</sup> ) / 486 (24)
<b>A6431111</b>							
Nicotin	318	k. A.	22,7 [6; 65]	12 / 23 / 65 <sup>c, e</sup>	5,3 (2,3)	20 <sup>c</sup> / k. A. / k. A.	151 (47 <sup>c</sup> ) / k. A.
Placebo	161	k. A.	22,7 [4; 60]	16 / 22 / 62 <sup>c, e</sup>	5,4 (2,2)	17 <sup>c</sup> / k. A. / k. A.	86 (53 <sup>c</sup> ) / k. A.
<b>NICLIB-9142-001</b>							
Nicotin	192	27,6 [6,0; 44,0]	18,1 [10; 40]	k. A.	4,9 (2,0)	23 <sup>c</sup> / k. A. / k. A.	67 (35 <sup>c</sup> ) / k. A.
Placebo	48	26,7 [6,0; 44,0]	17,2 [10; 25]	k. A.	4,3 (1,8)	40 <sup>c</sup> / k. A. / k. A.	31 (65 <sup>c</sup> ) / k. A.
<b>NICTDP3038</b>							
Nicotin	597	k. A.	18,1 [3; 70]	7 / 11 / 82 <sup>c, e</sup>	5,2 (2,0)	20 <sup>c</sup> / k. A. / k. A.	232 (39 <sup>c</sup> ) / k. A.
Placebo	601	k. A.	17,9 [2; 60]	6 / 13 / 81 <sup>c, e</sup>	5,2 (2,0)	19 <sup>c</sup> / k. A. / k. A.	249 (41 <sup>c</sup> ) / k. A.
<b>T89NT01</b>							
Nicotin	145	25,9 [5; 57]	21,6 [5; 40]	39 <sup>f</sup>	7,1 (1,8)	3 <sup>c</sup> / k. A. / k. A.	111 (77 <sup>c</sup> ) / k. A.
Placebo	144	26,7 [4; 61]	21,6 [10; 40]	39 <sup>f</sup>	7,4 (1,5)	0 / k. A. / k. A.	137 (95 <sup>c</sup> ) / k. A.
<b>T89NT07</b>							
Nicotin	113	28,7 (10,5)	27,3 (9,5)	MW (SD): 5,5 (9,5)	6,7 (1,7)	2 <sup>c</sup> / k. A. / k. A.	78 (69 <sup>c</sup> ) / k. A.
Placebo	107	28,5 (11,1)	28,8 (11,1)	MW (SD): 4,7 (7,2)	6,6 (1,7)	6 <sup>c</sup> / k. A. / k. A.	86 (80 <sup>c</sup> ) / k. A.

Tabelle 32: Charakterisierung der Studienpopulationen (Nicotin, Herstellerstudien) – Rauchverhalten sowie Studien- / Therapieabbruch (mehreseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Raucherjahre [Jahre] MW [Spannweite] bzw. (SD)	Durchschnittliche Zahl Zigaretten pro Tag MW [Spannweite] bzw. (SD)	Abstinenzversuche [0 / 1 / 2 / ≥ 3] %	FTZA / FTQ MW (SD)	FTZA / FTQ [0–3 / 4–6 / 7–10 bzw. 7–11] <sup>b</sup> %	Studien- / Therapie- abbruch n (%)
<b>T90NI01</b>							
Nicotin	112	26,2 (10,5)	26,7 (12,3)	4 / 24 / 18 / 54 <sup>c</sup>	6,9 (1,7)	4 <sup>c</sup> / k. A. / k. A.	97 (87 <sup>c</sup> ) / k. A.
Placebo	111	28,1 (10,9)	27,0 (10,4)	5 / 19 / 15 / 61 <sup>c</sup>	6,9 (1,7)	2 <sup>c</sup> / k. A. / k. A.	87 (78 <sup>c</sup> ) / k. A.
<b>T90NI02</b>							
Nicotin	129	23,3 (8,8)	27,9 (11,2)	37 / 23 / 17 / 22 <sup>c</sup>	6,9 (1,7)	4 <sup>c</sup> / k. A. / k. A.	96 (74 <sup>c</sup> ) / k. A.
Placebo	113	24,4 (9,4)	29,7 (12,3)	46 / 24 / 14 / 16 <sup>c</sup>	6,9 (1,5)	3 <sup>c</sup> / k. A. / k. A.	86 (76 <sup>c</sup> ) / k. A.
<b>T90NI03</b>							
Nicotin	145	21,4 (10,3)	20,0 (5,9)	50 / 27 / 12 / 11 <sup>c</sup>	7,4 (1,6)	2 <sup>c</sup> / k. A. / k. A.	115 (79 <sup>c</sup> ) / k. A.
Placebo	142	20,3 (11,0)	20,2 (6,5)	44 / 29 / 15 / 11 <sup>c</sup>	7,3 (1,7)	1 <sup>c</sup> / k. A. / k. A.	126 (89 <sup>c</sup> ) / k. A.
<b>T91NI04</b>							
Nicotin	123	30,0 (10,3)	21,7 (8,1)	29 / 44 / 14 / 13 <sup>c</sup>	7,3 (1,9)	0 / k. A. / k. A.	85 (69 <sup>c</sup> ) / k. A.
Placebo	124	28,9 (8,7)	21,0 (7,8)	27 / 47 / 14 / 13 <sup>c</sup>	7,0 (1,8)	0 / k. A. / k. A.	101 (81 <sup>c</sup> ) / k. A.
<b>T91NT08</b>							
Nicotin	299 <sup>c</sup>	21,9 [4; 46] <sup>c</sup>	25,1 [9; 65] <sup>c</sup>	MW (SD): 2,4 (5,2) <sup>c</sup>	6,0 (1,9) <sup>c</sup>	< 1 <sup>c</sup> / k. A. / k. A.	227 (76 <sup>c</sup> ) / k. A.
Placebo	75	23,5 [4; 46]	25,4 [4; 50]	MW (SD): 2,4 (6,2)	6,3 (1,8)	1 <sup>c</sup> / k. A. / k. A.	60 (80 <sup>c</sup> ) / k. A.
<b>T92NNIN002</b>							
Nicotin	111	25,7 (11,2)	26,3 (10,8)	18 / 24 / 24 / 33 <sup>c</sup>	6,9 (1,8)	0 / k. A. / k. A.	73 (66 <sup>c</sup> ) / k. A.
Placebo	111	26,2 (11,8)	25,8 (9,4)	23 / 32 / 19 / 26 <sup>c</sup>	6,9 (1,7)	0 / k. A. / k. A.	100 (90 <sup>c</sup> ) / k. A.
<b>T92NNIN003</b>							
Nicotin	112	25,3 (11,3)	29,2 (11,3)	5 / 13 / 17 / 65 <sup>c</sup>	7,5 (1,5)	0 / k. A. / k. A.	88 (79 <sup>c</sup> ) / k. A.
Placebo	111	26,1 (10,8)	26,2 (9,8)	5 / 17 / 21 / 57 <sup>c</sup>	7,2 (1,8)	< 1 <sup>c</sup> / k. A. / k. A.	96 (86 <sup>c</sup> ) / k. A.

Tabelle 32: Charakterisierung der Studienpopulationen (Nicotin, Herstellerstudien) – Rauchverhalten sowie Studien- / Therapieabbruch (mehreseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Raucherjahre [Jahre] MW [Spannweite] bzw. (SD)	Durchschnittliche Zahl Zigaretten pro Tag MW [Spannweite] bzw. (SD)	Abstinenzversuche [0 / 1 / 2 / ≥ 3] %	FTZA / FTQ MW (SD)	FTZA / FTQ [0–3 / 4–6 / 7–10 bzw. 7–11] <sup>b</sup> %	Studien- / Therapie- abbruch n (%)
<b>T93NNPA004</b>							
Nicotin	2861 <sup>c</sup>	k. A.	26,7 (10,1) <sup>c</sup>	MW (SD): 3,0 (3,6) <sup>c</sup>	5,6 (2,1) <sup>c</sup>	< 1 <sup>c</sup> / k. A. / k. A.	2123 (74) <sup>c</sup> / k. A.
Placebo	714	k. A.	26,8 (9,9)	MW (SD): 3,0 (3,3)	5,6 (2,1)	0 / k. A. / k. A.	585 (82) <sup>c</sup> / k. A.
<b>CHN-Nicotine Mint Lozeng-002</b>							
Nicotin	361 <sup>c</sup>	k. A.	19,8 [3; 80] <sup>c</sup>	MW (SD): 1,5 (2,4) <sup>c</sup>	3,7 (1,7) <sup>c</sup>	k. A.	35 (10) <sup>c</sup> / k. A.
Placebo	362 <sup>c</sup>	k. A.	19,5 [3; 60] <sup>c</sup>	MW (SD): 1,7 (2,5) <sup>c</sup>	3,7 (1,8) <sup>c</sup>	k. A.	36 (10) <sup>c</sup> / k. A.
<b>S1420015</b>							
Nicotin	1649	26,7 [1; 69]	24,8 [1; 80]	k. A.	5,6 (2,3)	k. A.	1496 (91) <sup>c, g</sup> / k. A.
Placebo	1648	26,9 [1; 64]	25,1 [1; 80]	k. A.	5,7 (2,3)	k. A.	1590 (96) <sup>c, g</sup> / k. A.
<p>a. Anzahl randomisierter Raucherinnen und Raucher. Werte, die auf anderen Personenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. Im FTZA können Werte zwischen 0 und 10 erreicht werden, im FTQ können Werte zwischen 0 und 11 erreicht werden.</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>d. im letzten Monat</p> <p>e. 0 / 1 / ≥ 2</p> <p>f. mindestens 1 Abstinenzversuch</p> <p>g. Studienteilnehmer, die nach 8 Wochen nicht mit dem Rauchen aufgehört hatten wurden aus der Studie ausgeschlossen (1475 im Nicotin- und 1582 im Placeboarm)</p> <p>FTQ: Fagerström Tolerance Questionnaire; FTZA: Fagerström-Test für Zigarettenabhängigkeit; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Raucherinnen und Raucher; n: Anzahl Raucherinnen und Raucher mit Ereignis; SD: Standardabweichung</p>							

Tabelle 33: Angaben zu Vorerkrankungen (Nicotin, Herstellerstudien) (mehreseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	COPD n (%)	Asthma n (%)	Kardiovaskuläre Erkrankungen n (%)	Diabetes mellitus n (%)	Psychiatrische Erkrankungen n (%)	Depression n (%)	Schizophrenie oder schizoaffektive Störung n (%)	Suchter- krankungen n (%)
<b>94NNBT011</b>									
Nicotin	123	in der Vergangen- heit / aktuell: 3 (2) / 2 (2)	in der Vergangen- heit / aktuell: 3 (2) / 7 (6)	in der Vergangenheit / aktuell: Angina Pectoris: 2 (2) / 0 (0) Herzinfarkt: 1 (1) / 0 (0) Bluthochdruck: 2 (2) / 5 (4) periphere Gefäßerkrankung / pAVK: 3 (2) / 0 (0)	in der Vergangen- heit / aktuell: 2 (2) / 2 (2)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	124	0 (0) / 1 (1)	2 (2) / 5 (4)	Angina Pectoris: 0 (0) / 2 (2) Herzinfarkt: 1 (1) / 0 (0) Bluthochdruck: 6 (5) / 6 (5) periphere Gefäßerkrankung / pAVK: 1 (1) / 0 (0)	1 (1) / 1 (1)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<b>94NNBT012</b>									
Nicotin	120	7 (6)	5 (4)	Angina Pectoris: 7 (6) Herzinfarkt: 0 (0) Bluthochdruck: 11 (9) periphere Gefäßerkrankung / pAVK: 8 (7)	k. A.	15 (13)	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	121	5 (4)	9 (7)	Angina Pectoris: 6 (5) Herzinfarkt: 0 (0) Bluthochdruck: 21 (17) periphere Gefäßerkrankung / pAVK: 4 (3)	k. A.	15 (12)	k. A.	k. A.	k. A.

Tabelle 33: Angaben zu Vorerkrankungen (Nicotin, Herstellerstudien) (mehreseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	COPD n (%)	Asthma n (%)	Kardiovaskuläre Erkrankungen n (%)	Diabetes mellitus n (%)	Psychiatrische Erkrankungen n (%)	Depression n (%)	Schizophrenie oder schizoaffektive Störung n (%)	Suchter- krankungen n (%)
<b>96-NNIN-016</b>									
Nicotin	200	5 (3)	k. A.	Angina Pectoris: 6 (3) Herzinfarkt: 3 (2) Bluthochdruck: 19 (10) periphere Gefäßerkrankung / pAVK: 25 (13)	3 (2)	generalisierte Angststörung: 12 (6) Phobie: 16 (8)	30 (15)	k. A.	k. A.
Placebo	200	3 (2)	k. A.	Angina Pectoris: 2 (1) Herzinfarkt: 4 (2) Bluthochdruck: 20 (10) periphere Gefäßerkrankung / pAVK: 23 (12)	3 (2)	generalisierte Angststörung: 12 (6) Phobie: 13 (7)	18 (9)	k. A.	k. A.
<b>980-CHC-1013-028</b>									
Nicotin	184	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	180	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

Tabelle 33: Angaben zu Vorerkrankungen (Nicotin, Herstellerstudien) (mehreseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	COPD n (%)	Asthma n (%)	Kardiovaskuläre Erkrankungen n (%)	Diabetes mellitus n (%)	Psychiatrische Erkrankungen n (%)	Depression n (%)	Schizophrenie oder schizoaffektive Störung n (%)	Suchter- krankungen n (%)
<b>980-CHC-9021-013</b>									
Nicotin	193 <sup>b</sup>	10 (5)	k. A.	Angina Pectoris: 6 (3) Herzinfarkt: 4 (2) Bluthochdruck: 18 (9) periphere Gefäßerkrankung / pAVK: 7 (4)	4 (2)	Angststörung: 5 (3) Phobie: 19 (10)	12 (6)	k. A.	k. A.
Placebo	192 <sup>b</sup>	9 (5)	k. A.	Angina Pectoris: 2 (1) Herzinfarkt: 1 (< 1) Bluthochdruck: 17 (9) periphere Gefäßerkrankung / pAVK: 12 (6)	3 (2)	Angststörung: 5 (3) Phobie: 12 (6)	21 (11)	k. A.	k. A.
<b>98-NNCG-014</b>									
Nicotin	205	8 (4)	k. A.	Angina Pectoris: 3 (1) Herzinfarkt: 3 (1) Bluthochdruck: 14 (7) periphere Gefäßerkrankung / pAVK: 4 (2)	3 (1)	generalisierte Angststörung: 5 (2) Phobie: 7 (3)	10 (5)	k. A.	k. A.
Placebo	206	9 (4)	k. A.	Angina Pectoris: 1 (< 1) Herzinfarkt: 0 (0) Bluthochdruck: 13 (6) periphere Gefäßerkrankung / pAVK: 6 (3)	3 (1)	generalisierte Angststörung: 2 (1) Phobie: 4 (2)	9 (4)	k. A.	k. A.



Tabelle 33: Angaben zu Vorerkrankungen (Nicotin, Herstellerstudien) (mehrseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	COPD n (%)	Asthma n (%)	Kardiovaskuläre Erkrankungen n (%)	Diabetes mellitus n (%)	Psychiatrische Erkrankungen n (%)	Depression n (%)	Schizophrenie oder schizoaffektive Störung n (%)	Suchter- krankungen n (%)
<b>98-NNCG-017</b>									
Nicotin	218	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	218	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<b>98-NNIN-027</b>									
Nicotin	215	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	214	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

Tabelle 33: Angaben zu Vorerkrankungen (Nicotin, Herstellerstudien) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	COPD n (%)	Asthma n (%)	Kardiovaskuläre Erkrankungen n (%)	Diabetes mellitus n (%)	Psychiatrische Erkrankungen n (%)	Depression n (%)	Schizophrenie oder schizoaffektive Störung n (%)	Suchterkrankungen n (%)
<b>EAGLES / CATS</b>									
Nicotin	2038	103 (5) <sup>b, c</sup>	135 (7) <sup>b, c</sup>	koronare Herzkrankheit: 18 (< 1) <sup>b, c</sup> Angina Pectoris, stabile: 15 (< 1) <sup>b, c</sup> Angina Pectoris, instabile: 0 (0) <sup>b, c</sup> Herzinfarkt: 38 (2) <sup>b, c</sup> Bluthochdruck: 498 (25) <sup>b, c</sup> periphere Gefäßerkrankung: 22 (1) <sup>b, c</sup> pAVK: 2 (< 1) <sup>b, c</sup>	Diabetes mellitus: 9 (< 1) <sup>b, c</sup> Typ 2 Diabetes mellitus: 99 (5) <sup>b, c</sup>	828 (41) / 671 (33)	Depression: 131 (6) <sup>b, c</sup> Major Depression: 617 (31) <sup>b, c</sup>	Schizophrenie: 2 (< 1) <sup>b, c</sup> Schizophrenie paranoider Typ: 63 (3) <sup>b, c</sup> Schizophrenie, residualer Typ: 3 (< 1) <sup>b, c</sup> schizoaffektive Erkrankung: 21 (1) <sup>b, c</sup>	Alkohol: 112 (6) <sup>b, c</sup> Medikamente: 79 (4) <sup>b, c</sup> Substanzabhängigkeit: 10 (< 1) <sup>b, c</sup> andere Abhängigkeit: 4 (< 1) <sup>b, c</sup>
Placebo	2035	125 (6) <sup>b, c</sup>	140 (7) <sup>b, c</sup>	koronare Herzkrankheit: 30 (1) <sup>b, c</sup> Angina Pectoris: 13 (< 1) <sup>b, c</sup> Angina Pectoris, instabile: 3 (< 1) <sup>b, c</sup> Herzinfarkt: 25 (1) <sup>b, c</sup> Bluthochdruck: 475 (24) <sup>b, c</sup> periphere Gefäßerkrankung: 28 (1) <sup>b, c</sup> pAVK: 2 (< 1) <sup>b, c</sup>	Diabetes mellitus: 17 (< 1) <sup>b, c</sup> Typ 2 Diabetes mellitus: 103 (5) <sup>b, c</sup>	843 (42) / 693 (34)	Depression: 159 (8) <sup>b, c</sup> Major Depression: 605 (30) <sup>b, c</sup>	Schizophrenie: 2 (< 1) <sup>b, c</sup> Schizophrenie, paranoider Typ: 68 (3) <sup>b, c</sup> Schizophrenie, residualer Typ: 5 (< 1) <sup>b, c</sup> schizoaffektive Störung: 21 (1) <sup>b, c</sup>	Alkohol: 128 (6) <sup>b, c</sup> Medikamente: 85 (4) <sup>b, c</sup> Substanzabhängigkeit: 5 (< 1) <sup>b, c</sup> andere Abhängigkeit: 0 (0) <sup>b, c</sup>

Tabelle 33: Angaben zu Vorerkrankungen (Nicotin, Herstellerstudien) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	COPD n (%)	Asthma n (%)	Kardiovaskuläre Erkrankungen n (%)	Diabetes mellitus n (%)	Psychiatrische Erkrankungen n (%)	Depression n (%)	Schizophrenie oder schizoaffektive Störung n (%)	Suchter- krankungen n (%)
<b>A6431111</b>									
Nicotin	318	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	161	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<b>NICLIB-9142-001</b>									
Nicotin	192	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	48	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<b>NICTDP3038</b>									
Nicotin	597	46 (8)	63 (11)	Angina Pectoris: 11 (2) Herzinfarkt: 12 (2) Bluthochdruck: 188 (31) periphere Gefäßerkrankung: 11 (2) pAVK: 1 (< 1)	42 (7)	Angststörung: 6 (1) generalisierte Angststörung: 84 (14) bipolare Störung: 7 (1)	115 (19)	0 (0)	Medika- mente: 1 (< 1) Alkohol: 2 (< 1)
Placebo	601	41 (7)	54 (9)	Angina Pectoris: 28 (5) Herzinfarkt: 21 (3) Bluthochdruck: 185 (31) periphere Gefäßerkrankung: 6 (< 1) pAVK: 1 (< 1)	51 (8)	Angststörung: 10 (2) generalisierte Angststörung: 84 (14) bipolare Störung: 11 (2)	97 (16)	4 (< 1)	Medika- mente: 3 (< 1) Alkohol: 0 (0)

Tabelle 33: Angaben zu Vorerkrankungen (Nicotin, Herstellerstudien) (mehreseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	COPD n (%)	Asthma n (%)	Kardiovaskuläre Erkrankungen n (%)	Diabetes mellitus n (%)	Psychiatrische Erkrankungen n (%)	Depression n (%)	Schizophrenie oder schizoaffektive Störung n (%)	Suchterkrankungen n (%)
<b>T89NT01</b>									
Nicotin	145	17 (12 <sup>b</sup> )	k. A.	Angina Pectoris: 2 (1 <sup>b</sup> ) Herzinfarkt: 0 (0) Bluthochdruck: 10 (7 <sup>b</sup> ) periphere Gefäßerkrankung / pAVK: 6 (4 <sup>b</sup> )	1 (< 1 <sup>b</sup> )	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	144	21 (15 <sup>b</sup> )	k. A.	Angina Pectoris: 0 (0) Herzinfarkt: 0 (0) Bluthochdruck: 5 (3 <sup>b</sup> ) periphere Gefäßerkrankung / pAVK: 9 (6 <sup>b</sup> )	1 (< 1 <sup>b</sup> )	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<b>T89NT07</b>									
Nicotin	113	12 (11 <sup>b</sup> )	k. A.	Angina Pectoris: k. A. Herzinfarkt: 0 (0) Bluthochdruck: 9 (8 <sup>b</sup> ) periphere Gefäßerkrankung / pAVK: k. A.	0 (0)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	107	7 (7 <sup>b</sup> )	k. A.	Angina Pectoris: k. A. Herzinfarkt: 0 (0) Bluthochdruck: 13 (12 <sup>b</sup> ) periphere Gefäßerkrankung / pAVK: k. A.	0 (0)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

Tabelle 33: Angaben zu Vorerkrankungen (Nicotin, Herstellerstudien) (mehreseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	COPD n (%)	Asthma n (%)	Kardiovaskuläre Erkrankungen n (%)	Diabetes mellitus n (%)	Psychiatrische Erkrankungen n (%)	Depression n (%)	Schizophrenie oder schizoaffektive Störung n (%)	Suchterkrankungen n (%)
<b>T90NI01</b>									
Nicotin	112	k. A.	k. A.	kardiovaskuläre Erkrankungen: 24 (21) <sup>d</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	111	k. A.	k. A.	kardiovaskuläre Erkrankungen: 15 (14) <sup>d</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<b>T90NI02</b>									
Nicotin	129	k. A.	k. A.	kardiovaskuläre Erkrankungen: 24 (19) <sup>d</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	113	k. A.	k. A.	kardiovaskuläre Erkrankungen: 24 (21) <sup>d</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<b>T90NI03</b>									
Nicotin	145	k. A.	k. A.	kardiovaskuläre Erkrankungen: 0 (0) <sup>d</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	142	k. A.	k. A.	kardiovaskuläre Erkrankungen: 7 (5) <sup>d</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<b>T91NI04</b>									
Nicotin	123	k. A.	k. A.	kardiovaskuläre Erkrankungen: 74 (60) <sup>d</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	124	k. A.	k. A.	kardiovaskuläre Erkrankungen: 69 (56) <sup>d</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

Tabelle 33: Angaben zu Vorerkrankungen (Nicotin, Herstellerstudien) (mehreseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	COPD n (%)	Asthma n (%)	Kardiovaskuläre Erkrankungen n (%)	Diabetes mellitus n (%)	Psychiatrische Erkrankungen n (%)	Depression n (%)	Schizophrenie oder schizoaffektive Störung n (%)	Suchterkrankungen n (%)
<b>T91NT08</b>									
Nicotin	299 <sup>b</sup>	55 (18) <sup>b</sup>	k. A.	Angina Pectoris: 0 (0) Herzinfarkt: 0 (0) Bluthochdruck: 17 (6) <sup>b</sup> periphere Gefäßerkrankung / pAVK: 13 (4) <sup>b</sup>	2 (< 1) <sup>b</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	75	8 (11)	k. A.	Angina Pectoris: 0 (0) Herzinfarkt: 0 (0) Bluthochdruck: 5 (7) periphere Gefäßerkrankung / pAVK: 7 (9)	1 (1)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<b>T92NNIN002</b>									
Nicotin	111	k. A.	k. A.	kardiovaskuläre Erkrankungen: 28 (25) <sup>d</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	111	k. A.	k. A.	kardiovaskuläre Erkrankungen: 22 (20) <sup>d</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<b>T92NNIN003</b>									
Nicotin	112	k. A.	k. A.	kardiovaskuläre Erkrankungen: 10 (9) <sup>d</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	111	k. A.	k. A.	kardiovaskuläre Erkrankungen: 9 (8) <sup>d</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

Tabelle 33: Angaben zu Vorerkrankungen (Nicotin, Herstellerstudien) (mehreseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	COPD n (%)	Asthma n (%)	Kardiovaskuläre Erkrankungen n (%)	Diabetes mellitus n (%)	Psychiatrische Erkrankungen n (%)	Depression n (%)	Schizophrenie oder schizoaffektive Störung n (%)	Suchter- krankungen n (%)
<b>T93NNPA004</b>									
Nicotin	2861 <sup>b</sup>	218 <sup>b</sup> (6) <sup>d,e</sup>	k. A.	Angina Pectoris: 54 <sup>b</sup> (2) <sup>d,e</sup> Herzinfarkt: 18 <sup>b</sup> (< 1) <sup>d,e</sup> Bluthochdruck: 236 <sup>b</sup> (7) <sup>d,e</sup> periphere Gefäßerkrankung / pAVK: 172 <sup>b</sup> (5) <sup>d,e</sup>	39 <sup>b</sup> (1) <sup>d,e</sup>	generalisierte Angststörung: 286 <sup>b</sup> (8) <sup>d,e</sup> Phobie: 257 <sup>b</sup> (7) <sup>d,e</sup>	368 <sup>b</sup> (10) <sup>d,e</sup>	k. A.	k. A.
Placebo	714								
<b>CHN-Nicotine Mint Lozenge- 002</b>									
Nicotin	361 <sup>b</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	362 <sup>b</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<b>S1420015</b>									
Nicotin	1649	k. A.	k. A.	Angina Pectoris: k. A. Herzinfarkt: k. A. Bluthochdruck: 9 (< 1) <sup>d</sup> periphere Gefäßerkrankung / pAVK: k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	1648	k. A.	k. A.	Angina Pectoris: k. A. Herzinfarkt: k. A. Bluthochdruck: 12 (< 1) <sup>d</sup> periphere Gefäßerkrankung / pAVK: k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

Tabelle 33: Angaben zu Vorerkrankungen (Nicotin, Herstellerstudien) (mehrseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	COPD n (%)	Asthma n (%)	Kardiovaskuläre Erkrankungen n (%)	Diabetes mellitus n (%)	Psychiatrische Erkrankungen n (%)	Depression n (%)	Schizophrenie oder schizoaffektive Störung n (%)	Suchter- krankungen n (%)
<p>a. Anzahl randomisierter Raucherinnen und Raucher. Werte, die auf anderen Personenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. berechnet aus Angaben zu Vorerkrankungen in der Vergangenheit und aktuellen Vorerkrankungen</p> <p>d. ausschließlich aktuelle Vorerkrankungen</p> <p>e. bezogen auf die gesamte Studienpopulation (N = 3575)</p> <p>COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter Raucherinnen und Raucher; n: Anzahl Raucherinnen und Raucher mit Ereignis; pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit</p>									



Tabelle 34: Charakterisierung der Studienpopulationen (Nicotin, Investigator-initiierte Studien) – Alter, Geschlecht und Abstammung (mehreseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Alter [12–17 / 18–65 / > 65 Jahre] %	Geschlecht [w / m] %	Abstammung [weiß/schwarz/asiatisch/andere] %
<b>Abdelghany 2022</b>					
Nicotin	25	34 (13)	0 / k. A. / k. A.	8 <sup>b</sup> / 92	k. A.
Placebo	25	28 (8)	0 / k. A. / k. A.	0 <sup>b</sup> / 100	k. A.
<b>Bolliger 2000</b>					
Nicotin	200	46 (11)	0 / k. A. / k. A.	57 <sup>b</sup> / 43 <sup>b</sup>	k. A.
Placebo	200	46 (11)	0 / k. A. / k. A.	48 <sup>b</sup> / 52 <sup>b</sup>	k. A.
<b>Daughton 1998</b>					
Nicotin	184	38 (10)	k. A.	61 / 39 <sup>b</sup>	k. A.
Placebo	185	37 (9)	k. A.	58 / 42 <sup>b</sup>	k. A.
<b>Garvey 2000</b>					
Nicotin, 2 mg	202	41 (12)	0 / k. A. / k. A.	54 <sup>b</sup> / 46	77 / k. A. / k. A. / k. A.
Nicotin, 4 mg	203	41 (12)	0 / k. A. / k. A.	48 <sup>b</sup> / 52	83 / k. A. / k. A. / k. A.
Placebo	203	40 (12)	0 / k. A. / k. A.	52 <sup>b</sup> / 48	82 / k. A. / k. A. / k. A.
<b>Gourlay 1995</b>					
Nicotin	315	41 (11)	k. A.	58 / 42 <sup>b</sup>	k. A.
Placebo	314	42 (10)	k. A.	57 / 43 <sup>b</sup>	k. A.
<b>Harackiewicz 1988</b>					
Nicotin + Manual zur Selbsthilfe	99	k. A.	0 / k. A. / k. A.	k. A.	k. A.
nur Manual zur Selbsthilfe	52	k. A.	0 / k. A. / k. A.	k. A.	k. A.
<b>Hjalmarson 1984</b>					
Nicotin	106	43 (11)	k. A.	54 <sup>b</sup> / 46 <sup>b</sup>	k. A.
Placebo	100	41 (14)	k. A.	59 <sup>b</sup> / 41 <sup>b</sup>	k. A.

Tabelle 34: Charakterisierung der Studienpopulationen (Nicotin, Investigator-initiierte Studien) – Alter, Geschlecht und Abstammung (mehreseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Alter [12–17 / 18–65 / > 65 Jahre] %	Geschlecht [w / m] %	Abstammung [weiß/schwarz/asiatisch/andere] %
<b>Hughes 1989</b>					
Nicotin	210	37 (10)	k. A.	55 <sup>b</sup> / 45	k. A.
Placebo	105	36 (10)	k. A.	59 <sup>b</sup> / 41	k. A.
<b>Hughes 1990</b>					
Nicotin, 2 mg	20	44 (12)	k. A.	50 <sup>b</sup> / 50	k. A.
Nicotin, 4 mg	19	40 (13)	k. A.	74 <sup>b</sup> / 26	k. A.
Placebo	19	34 (7)	k. A.	47 <sup>b</sup> / 53	k. A.
<b>Hughes 2003</b>					
Nicotin	61	43 (8)	0 / k. A. / k. A.	28 <sup>b</sup> / 72	k. A. <sup>c</sup>
Placebo	54	43 (9)	0 / k. A. / k. A.	37 <sup>b</sup> / 63	k. A. <sup>d</sup>
<b>Jensen 1990</b>					
Nicotin	211	43 (12)	0 / k. A. / k. A.	55 <sup>b</sup> / 45 <sup>b</sup>	k. A.
Kaugummi	82	41 (12)	0 / k. A. / k. A.	50 <sup>b</sup> / 50 <sup>b</sup>	k. A.
<b>Jorenby 1999</b>					
Nicotin	244	44 (11)	0 / k. A. / k. A.	52 / 48 <sup>b</sup>	93 / k. A. / k. A. / k. A.
Placebo	160	43 (10)	0 / k. A. / k. A.	59 / 41 <sup>b</sup>	93 / k. A. / k. A. / k. A.
<b>Joseph 1996</b>					
Nicotin	294	61 (k. A.)	0 / k. A. / k. A.	k. A. <sup>e</sup>	k. A.
Placebo	290	60 (k. A.)	0 / k. A. / k. A.	k. A. <sup>e</sup>	k. A.

Tabelle 34: Charakterisierung der Studienpopulationen (Nicotin, Investigator-initiierte Studien) – Alter, Geschlecht und Abstammung (mehrsseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Alter [12–17 / 18–65 / > 65 Jahre] %	Geschlecht [w / m] %	Abstammung [weiß/schwarz/asiatisch/andere] %
<b>Pirie 1992</b>					
Nicotin + FSS	108	43 (10 <sup>b</sup> )	0 / 100 / 0	100 / 0	k. A.
Nicotin + FFS + verhaltenbezogenes Gewichtskontrollprogramm	98	43 (9 <sup>b</sup> )	0 / 100 / 0	100 / 0	k. A.
FFS	103	42 (9 <sup>b</sup> )	0 / 100 / 0	100 / 0	k. A.
FFS + verhaltenbezogenes Gewichtskontrollprogramm	108	44 (10 <sup>b</sup> )	0 / 100 / 0	100 / 0	k. A.
<b>Prapavessis 2007, Phase I<sup>f</sup></b>					
Übungsprogramm	76	38 (12)	0 / 100 / 0	100 / 0	k. A.
kognitive Verhaltenstherapie	66	38 (11)	0 / 100 / 0	100 / 0	k. A.
<b>Shiffman 2002</b>					
Nicotin, 2 mg	459	41 (12)	0 / k. A. / k. A.	57 / 43	93 / 5 / 1 / 2
Nicotin, 4 mg	450	44 (12)	0 / k. A. / k. A.	57 / 43	94 / 3 / < 1 / 3
Placebo, 2 mg	458	40 (12)	0 / k. A. / k. A.	60 / 40	93 / 4 / 1 / 2
Placebo, 4 mg	451	45 (12)	0 / k. A. / k. A.	53 / 47	96 / 2 / < 1 / 2
<b>Stein 2013</b>					
Nicotin	133	40 (9)	k. A.	51 <sup>b</sup> / 49	77 / 2 / 0 / 20 <sup>b</sup>
Placebo	45	41 (11)	k. A.	38 <sup>b</sup> / 62	76 / 7 / 0 / 18 <sup>b</sup>
<b>Tonnesen 2012</b>					
Nicotin	318	47 (11)	0 / k. A. / k. A.	43 / 57 <sup>b</sup>	k. A.
Placebo	161	46 (11)	0 / k. A. / k. A.	45 / 55 <sup>b</sup>	k. A.

Tabelle 34: Charakterisierung der Studienpopulationen (Nicotin, Investigator-initiierte Studien) – Alter, Geschlecht und Abstammung (mehreseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter [Jahre] MW (SD)	Alter [12–17 / 18–65 / > 65 Jahre] %	Geschlecht [w / m] %	Abstammung [weiß/schwarz/asiatisch/andere] %
<b>Wong 1999</b>					
Nicotin	25 <sup>b</sup>	k. A. <sup>h</sup>	0 / 100 / 0	k. A.	k. A.
Placebo	26 <sup>b</sup>	k. A. <sup>h</sup>	0 / 100 / 0	k. A.	k. A.
<p>a. Anzahl randomisierter Raucherinnen und Raucher. Werte, die auf anderen Zahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. 97 % der Personen waren kaukasisch.</p> <p>d. 89 % der Personen waren kaukasisch.</p> <p>e. Insgesamt nahmen 8 Raucherinnen an der Studie teil.</p> <p>f. Nach 6 Wochen in Phase I (vor dem Rauchstopp) wurden die Teilnehmerinnen für Phase II (nach dem Rauchstopp) erneut randomisiert: 2 Arme absolvierten weitere 6 Wochen nur das zugewiesene Programm aus Phase I und 2 Arme absolvierten weitere 6 Wochen das zugewiesene Programm aus Phase I und erhielten zusätzlich 10 Wochen Nicotinpflaster. Für diese 4 Arme in Phase II liegen keine Angaben vor.</p> <p>g. Insgesamt wurden 350 Teilnehmerinnen und Teilnehmer in die Studie eingeschlossen, davon 100 in einem Zentrum in Minnesota; ausschließlich von dieser Teilpopulation werden Ergebnisse in der Publikation berichtet.</p> <p>h. Es liegen keine Angaben für die einzelnen Arme vor, insgesamt: MW (SD): 42 (11); laut Autorinnen und Autoren zwischen den Armen vergleichbar.</p> <p>FFS: American Lung Association's Freedom from Smoking clinic program; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Raucherinnen und Raucher; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>					

Tabelle 35: Charakterisierung der Studienpopulationen (Nicotin, Investigator-initiierte Studien) – Rauchverhalten sowie Studien- / Therapieabbruch (mehreseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Raucherjahre [Jahre] MW [Spannweite] bzw. (SD)	Durchschnittliche Zahl Zigaretten pro Tag MW [Spannweite] bzw. (SD)	Abstinenzversuche [0 / 1 / 2 / ≥ 3] %	FTZA / FTQ MW (SD)	FTZA / FTQ [0–3 / 4–6 / 7– 10 bzw. 7–11 <sup>b</sup> ] %	Studien- / Therapieabbruch n (%)
<b>Abdelghany 2022</b>							
Nicotin	25	k. A.	k. A.	k. A. <sup>c</sup>	7 [5; 9] <sup>d</sup>	0 / k. A. / k. A.	k. A. / 13 (52 <sup>e</sup> )
Placebo	25	k. A.	k. A.	k. A. <sup>c</sup>	6 [4; 7] <sup>d</sup>	0 / k. A. / k. A.	k. A. / 9 (36 <sup>e</sup> )
<b>Bolliger 2000</b>							
Nicotin	200	k. A.	28,2 [15; 70]	k. A.	5,5 (2,1)	k. A.	34 (17 <sup>e</sup> ) / k. A.
Placebo	200	k. A.	30,3 [15; 70]	k. A.	5,6 (2,0)	k. A.	56 (28 <sup>e</sup> ) / k. A.
<b>Daughton 1998</b>							
Nicotin	184	19,3 (9,2)	27,2 (8,2)	k. A.	6,9 (1,8)	k. A.	k. A.
Placebo	185	19,8 (9,1)	29,8 (9,1)	k. A.	7,2 (1,7)	k. A.	k. A.
<b>Garvey 2000</b>							
Nicotin, 2 mg	202	k. A.	23,3 (11,3)	19 <sup>e</sup> / 81 <sup>f</sup>	5,7 (2,3)	k. A.	k. A.
Nicotin, 4 mg	203	k. A.	23,9 (11,1)	21 <sup>e</sup> / 79 <sup>f</sup>	5,5 (2,2)	k. A.	k. A.
Placebo	203	k. A.	23,3 (11,1)	25 <sup>e</sup> / 75 <sup>f</sup>	5,4 (2,4)	k. A.	k. A.
<b>Gourlay 1995</b>							
Nicotin	315	23,1 (10,4)	27,7 (10,3)	Median [Spannweite]: 3 [0; 30]	6,4 (1,7)	k. A.	k. A. <sup>g</sup>
Placebo	314	24,3 (10,1)	26,7 (8,8)	Median [Spannweite]: 3 [0; 30]	6,4 (1,9)	k. A.	k. A. <sup>g</sup>

Tabelle 35: Charakterisierung der Studienpopulationen (Nicotin, Investigator-initiierte Studien) – Rauchverhalten sowie Studien- / Therapieabbruch (mehreseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Raucherjahre [Jahre] MW [Spannweite] bzw. (SD)	Durchschnittliche Zahl Zigaretten pro Tag MW [Spannweite] bzw. (SD)	Abstinenzversuche [0 / 1 / 2 / ≥ 3] %	FTZA / FTQ MW (SD)	FTZA / FTQ [0–3 / 4–6 / 7– 10 bzw. 7–11 <sup>b</sup> ] %	Studien- / Therapieabbruch n (%)
<b>Harackiewicz 1988</b>							
Nicotin + Manual zur Selbsthilfe	99	k. A.	k. A. <sup>h</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
nur Manual zur Selbsthilfe	52	k. A.	k. A. <sup>h</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<b>Hjalmarson 1984</b>							
Nicotin	106	k. A.	23,9 (9,9)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	100	k. A.	24,2 (10,3)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<b>Hughes 1989</b>							
Nicotin	210	19,7 (9,1)	29,8 (10,7)	64 <sup>e</sup> / 36 <sup>i</sup>	5,7 (1,5)	k. A.	k. A.
Placebo	105	18,7 (10,2)	29,2 (12,0)	61 <sup>e</sup> / 39 <sup>i</sup>	5,8 (1,5)	k. A.	k. A.
<b>Hughes 1990</b>							
Nicotin, 2 mg	20	25,8 (12,6)	27,4 (9,5)	45 <sup>e</sup> / 55 <sup>i</sup>	5,8 (1,5)	k. A.	k. A.
Nicotin, 4 mg	19	22,4 (11,4)	31,9 (15,9)	58 <sup>e</sup> / 42 <sup>i</sup>	6,2 (1,6)	k. A.	k. A.
Placebo	19	16,8 (6,6)	30,2 (6,4)	67 <sup>e</sup> / 33 <sup>i</sup>	6,6 (1,0)	k. A.	k. A.
<b>Hughes 2003</b>							
Nicotin	61	k. A.	30 (11)	MW (SD): 9,4 (20,1)	7,9 (1,8)	k. A.	k. A.
Placebo	54	k. A.	29 (11)	MW (SD): 3,7 (4,6)	7,6 (1,6)	k. A.	k. A.
<b>Jensen 1990</b>							
Nicotin	211	23,1 (8,8)	21,8 (8,2)	k. A.	6,3 (2,2)	k. A.	k. A.
Kaugummi	82	21,6 (8,3)	21,0 (9,7)	k. A.	6,2 (2,0)	k. A.	k. A.

Tabelle 35: Charakterisierung der Studienpopulationen (Nicotin, Investigator-initiierte Studien) – Rauchverhalten sowie Studien- / Therapieabbruch (mehreseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Raucherjahre [Jahre] MW [Spannweite] bzw. (SD)	Durchschnittliche Zahl Zigaretten pro Tag MW [Spannweite] bzw. (SD)	Abstinenzversuche [0 / 1 / 2 / ≥ 3] %	FTZA / FTQ MW (SD)	FTZA / FTQ [0–3 / 4–6 / 7– 10 bzw. 7–11 <sup>b</sup> ] %	Studien- / Therapieabbruch n (%)
<b>Jorenby 1999</b>							
Nicotin	244	26,8 (11,1)	26,5 (9,4)	MW (SD): 2,7 (2,4)	7,4 (1,7)	k. A.	k. A. / 87 <sup>e</sup> (36)
Placebo	160	25,6 (9,9)	28,1 (10,6)	MW (SD): 2,8 (3,0)	7,5 (1,8)	k. A.	k. A. / 78 <sup>e</sup> (49)
<b>Joseph 1996</b>							
Nicotin	294	44 (k. A.)	28 (k. A.)	0 / 63 / 37 <sup>j</sup>	6,4 (k. A.)	k. A.	k. A.
Placebo	290	44 (k. A.)	28 (k. A.)	0 / 62 / 38 <sup>j</sup>	6,4 (k. A.)	k. A.	k. A.
<b>Pirie 1992</b>							
Nicotin + FSS	108	k. A.	27,1 (11,7 <sup>e</sup> )	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Nicotin + FFS + verhaltenbezogenes Gewichtskontrollprogramm	98	k. A.	25,1 (12,1 <sup>e</sup> )	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
FFS	103	k. A.	25,6 (12,4 <sup>e</sup> )	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
FFS + verhaltenbezogenes Gewichtskontrollprogramm	108	k. A.	26,9 (11,7 <sup>e</sup> )	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<b>Prapavessis 2007, Phase I<sup>k</sup></b>							
Übungsprogramm	76	20,2 (11,1)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
kognitive Verhaltenstherapie	66	21,0 (10,0)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

Tabelle 35: Charakterisierung der Studienpopulationen (Nicotin, Investigator-initiierte Studien) – Rauchverhalten sowie Studien- / Therapieabbruch (mehreseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Raucherjahre [Jahre] MW [Spannweite] bzw. (SD)	Durchschnittliche Zahl Zigaretten pro Tag MW [Spannweite] bzw. (SD)	Abstinenzversuche [0 / 1 / 2 / ≥ 3] %	FTZA / FTQ MW (SD)	FTZA / FTQ [0–3 / 4–6 / 7– 10 bzw. 7–11 <sup>b</sup> ] %	Studien- / Therapieabbruch n (%)
<b>Shiffman 2002</b>							
Nicotin, 2 mg	459	k. A.	17,7 (8,2)	11 <sup>e</sup> / 89 <sup>l</sup>	2,6 (1,8)	k. A.	k. A. <sup>m, n</sup>
Nicotin, 4 mg	450	k. A.	26,3 (11,2)	12 <sup>e</sup> / 88 <sup>l</sup>	6,1 (1,8)	k. A.	k. A. <sup>n, o</sup>
Placebo, 2 mg	458	k. A.	17,2 (9,4)	13 <sup>e</sup> / 87 <sup>l</sup>	2,6 (1,9)	k. A.	k. A. <sup>n, p</sup>
Placebo, 4 mg	451	k. A.	26,9 (10,1)	13 <sup>e</sup> / 87 <sup>l</sup>	6,2 (1,8)	k. A.	k. A. <sup>n, q</sup>
<b>Stein 2013</b>							
Nicotin	133	24,0 (9,8)	19,1 (7,8)	k. A.	5,6 (2,2)	k. A.	26 (20 <sup>e</sup> ) / k. A.
Placebo	45	23,0 (11,3)	21,1 (10,4)	k. A.	6,0 (2,4)	k. A.	10 (22 <sup>e</sup> ) / k. A.
<b>Tonnesen 2012</b>							
Nicotin	318	k. A.	22,7 (8,8)	12 / 88 <sup>e, l</sup>	5,3 (2,3)	k. A.	151 (47 <sup>e</sup> ) / k. A.
Placebo	161	k. A.	22,7 (8,7)	16 / 84 <sup>e, l</sup>	5,4 (2,2)	k. A.	86 (53 <sup>e</sup> ) / k. A.
<b>Wong 1999</b>							
Nicotin	25 <sup>r</sup>	k. A. <sup>s</sup>	k. A. <sup>t</sup>	76 <sup>e</sup> / 24 <sup>u</sup>	k. A. <sup>v</sup>	k. A.	k. A. / 3 (12 <sup>e</sup> )
Placebo	26 <sup>r</sup>	k. A. <sup>s</sup>	k. A. <sup>t</sup>	85 <sup>e</sup> / 15 <sup>u</sup>	k. A. <sup>v</sup>	k. A.	k. A. / 8 (31 <sup>e</sup> )



Tabelle 35: Charakterisierung der Studienpopulationen (Nicotin, Investigator-initiierte Studien) – Rauchverhalten sowie Studien- / Therapieabbruch (mehreseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Raucherjahre [Jahre] MW [Spannweite] bzw. (SD)	Durchschnittliche Zahl Zigaretten pro Tag MW [Spannweite] bzw. (SD)	Abstinenzversuche [0 / 1 / 2 / ≥ 3] %	FTZA / FTQ MW (SD)	FTZA / FTQ [0–3 / 4–6 / 7– 10 bzw. 7–11 <sup>b</sup> ] %	Studien- / Therapieabbruch n (%)
<p>a. Anzahl randomisierter Raucherinnen und Raucher. Werte, die auf anderen Zahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. Im FTZA können Werte zwischen 0 und 10 erreicht werden, im FTQ können Werte zwischen 0 und 11 erreicht werden.</p> <p>c. Es wird berichtet, dass 52 % vs. 40 % der Raucherinnen und Raucher an einer vorherigen Studie zur Rauchentwöhnung teilgenommen haben.</p> <p>d. Median [Spannweite]</p> <p>e. eigene Berechnung</p> <p>f. 0 / ≥ 1 Abstinenzversuche mit mindestens 1 Woche Abstinenz</p> <p>g. Es liegen nur Angaben zum Therapieabbruch nach 8 von insgesamt 12 Therapiewochen vor: 202 (64 %) vs. 256 (82 %).</p> <p>h. es liegen keine Angaben für die einzelnen Arme vor, insgesamt: MW [Spannweite]: 26,5 [10; 75]</p> <p>i. ≤ 3 / &gt; 3</p> <p>j. 0–1 / 2–5 / &gt; 5</p> <p>k. Nach 6 Wochen in Phase I (vor dem Rauchstopp) wurden die Teilnehmerinnen für Phase II (nach dem Rauchstopp) erneut randomisiert: 2 Arme absolvierten weitere 6 Wochen nur das zugewiesene Programm aus Phase I und 2 Arme absolvierten weitere 6 Wochen das zugewiesene Programm aus Phase I und erhielten zusätzlich 10 Wochen Nicotinpflaster. Für diese 4 Arme in Phase II liegen keine Angaben vor.</p> <p>l. 0 / ≥ 1</p> <p>m. Studienabbruch bis Woche 24: 335 (73)</p> <p>n. Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer, die wieder mit dem Rauchen anfangen, mussten die Studie bei der nächsten Visite abbrechen</p> <p>o. Studienabbruch bis Woche 24: 333 (74)</p> <p>p. Studienabbruch bis Woche 24: 380 (83)</p> <p>q. Studienabbruch bis Woche 24: 400 (89)</p> <p>r. Insgesamt wurden 350 Teilnehmerinnen und Teilnehmer in die Studie eingeschlossen, davon 100 in einem Zentrum in Minnesota; ausschließlich von dieser Teilpopulation werden Ergebnisse in der Publikation berichtet.</p> <p>s. es liegen keine Angaben für die einzelnen Arme vor, insgesamt: MW (SD): 24,5 (10,6); laut Autorinnen und Autoren zwischen den Armen vergleichbar</p> <p>t. es liegen keine Angaben für die einzelnen Arme vor, insgesamt: MW (SD): 27,8 (11,8); laut Autorinnen und Autoren zwischen den Armen vergleichbar</p> <p>u. 0 / ≥ 1 Abstinenzversuche innerhalb der letzten 12 Monate</p> <p>v. es liegen keine Angaben für die einzelnen Arme vor, insgesamt: MW (SD): 7,0 (1,8); laut Autorinnen und Autoren zwischen den Armen vergleichbar</p> <p>FFS: American Lung Association's Freedom from Smoking clinic program; FTQ: Fagerström Tolerance Questionnaire; FTZA: Fagerström-Test für Zigarettenabhängigkeit; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Raucherinnen und Raucher; n: Anzahl Raucherinnen und Raucher mit Ereignis; SD: Standardabweichung</p>							

Tabelle 36: Angaben zu Vorerkrankungen (Nicotin, Investigator-initiierte Studien) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	COPD n (%)	Asthma n (%)	Kardiovaskuläre Erkrankungen n (%)	Diabetes mellitus n (%)	Psychiatrische Erkrankungen n (%)	Depression n (%)	Schizophrenie oder schizoaffektive Störung n (%)	Suchterkrankungen n (%)
<b>Abdelghany 2022</b>									
Nicotin	25	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	25	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<b>Bolliger 2000</b>									
Nicotin	200	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	200	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<b>Daughton 1998</b>									
Nicotin	184	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	185	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<b>Garvey 2000</b>									
Nicotin, 2 mg	202	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Nicotin, 4 mg	203	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	203	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<b>Gourlay 1995</b>									
Nicotin	315	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	314	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<b>Harackiewicz 1988</b>									
Nicotin + Manual zur Selbsthilfe	99	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
nur Manual zur Selbsthilfe	52	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

Tabelle 36: Angaben zu Vorerkrankungen (Nicotin, Investigator-initiierte Studien) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	COPD n (%)	Asthma n (%)	Kardiovaskuläre Erkrankungen n (%)	Diabetes mellitus n (%)	Psychiatrische Erkrankungen n (%)	Depression n (%)	Schizophrenie oder schizoaffektive Störung n (%)	Suchterkrankungen n (%)
<b>Hjalmarson 1984</b>									
Nicotin	106	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	100	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<b>Hughes 1989</b>									
Nicotin	210	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	105	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<b>Hughes 1990</b>									
Nicotin, 2 mg	20	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Nicotin, 4 mg	19	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	19	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<b>Hughes 2003</b>									
Nicotin	61	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	54	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<b>Jensen 1990</b>									
Nicotin	211	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Kaugummi	82	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<b>Jorenby 1999</b>									
Nicotin	244	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	Major Depression: 44 <sup>b</sup> (18)	k. A.	k. A.
Placebo	160	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	Major Depression: 25 <sup>b</sup> (16)	k. A.	k. A.

Tabelle 36: Angaben zu Vorerkrankungen (Nicotin, Investigator-initiierte Studien) (mehreseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	COPD n (%)	Asthma n (%)	Kardiovaskuläre Erkrankungen n (%)	Diabetes mellitus n (%)	Psychiatrische Erkrankungen n (%)	Depression n (%)	Schizophrenie oder schizoaffektive Störung n (%)	Suchterkrankungen n (%)
<b>Joseph 1996</b>									
Nicotin	294	k. A.	k. A.	koronare Herzkrankheit <sup>c</sup> : 22 (7) Angina Pectoris: 105 (36) Herzinfarkt: 120 (41) Bluthochdruck: k. A. periphere Gefäßerkrankung <sup>d</sup> / pAVK: 96 (33)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	290	k. A.	k. A.	koronare Herzkrankheit <sup>c</sup> : 41 (14) Angina Pectoris: 106 (37) Herzinfarkt: 112 (39) Bluthochdruck: k. A. periphere Gefäßerkrankung <sup>d</sup> / pAVK: 102 (35)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

Tabelle 36: Angaben zu Vorerkrankungen (Nicotin, Investigator-initiierte Studien) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	COPD n (%)	Asthma n (%)	Kardiovaskuläre Erkrankungen n (%)	Diabetes mellitus n (%)	Psychiatrische Erkrankungen n (%)	Depression n (%)	Schizophrenie oder schizoaffektive Störung n (%)	Suchterkrankungen n (%)
<b>Pirie 1992</b>									
Nicotin + FSS	108	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Nicotin + FFS + verhaltenbezogenes Gewichtskontrollprogramm	98	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
FFS	103	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
FFS + verhaltenbezogenes Gewichtskontrollprogramm	108	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<b>Prapavessis 2007, Phase I</b>									
Übungsprogramm	76	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
kognitive Verhaltenstherapie	66	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<b>Shiffman 2002</b>									
Nicotin, 2 mg	459	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Nicotin, 4 mg	450	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo, 2 mg	458	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo, 4 mg	451	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<b>Stein 2013</b>									
Nicotin	133	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A. <sup>e</sup>
Placebo	45	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A. <sup>e</sup>
<b>Tonnesen 2012</b>									
Nicotin	318	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	161	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

Tabelle 36: Angaben zu Vorerkrankungen (Nicotin, Investigator-initiierte Studien) (mehreseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	COPD n (%)	Asthma n (%)	Kardiovaskuläre Erkrankungen n (%)	Diabetes mellitus n (%)	Psychiatrische Erkrankungen n (%)	Depression n (%)	Schizophrenie oder schizoaffektive Störung n (%)	Suchterkrankungen n (%)
<b>Wong 1999</b>									
Nicotin	25 <sup>f</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo	26 <sup>f</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

a. Anzahl randomisierter Raucherinnen und Raucher. Werte, die auf anderen Zahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.  
b. eigene Berechnung  
c. in  $\geq 1$  Koronararterie Stenose  $\geq 50\%$   
d. periphere Gefäßerkrankung oder zerebrovaskuläre Erkrankung  
e. Alle Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer befanden sich in einer Methadonbehandlung.  
f. Insgesamt wurden 350 Teilnehmerinnen und Teilnehmer in die Studie eingeschlossen, davon 100 in einem Zentrum in Minnesota; ausschließlich von dieser Teilpopulation werden Ergebnisse in der Publikation berichtet.

COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; FFS: American Lung Association's Freedom from Smoking clinic program; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Raucherinnen und Raucher; n: Anzahl Raucherinnen und Raucher mit Ereignis; pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit

### A3.3 Patientenrelevante Endpunkte

#### A3.3.1 Cytisin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung (Fragestellung 2, ergänzende Darstellung)

##### A3.3.1.1 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte

Tabelle 37: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte – Cytisin (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Endpunkte																		
	Mortalität	Morbidität					LQ	Nebenwirkungen											
	Gesamtmortalität <sup>a</sup>	Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6	Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12	7-Tage-Punktprävalenz zu Monat 6	7-Tage-Punktprävalenz zu Monat 12	Weitere Morbiditätspunkte	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs <sup>a</sup>	Abbruch wegen UEs <sup>b</sup>	Kardiovaskuläre Nebenwirkungen <sup>a</sup>	Neuropsychiatrische Nebenwirkungen <sup>a</sup>	Mundtrockenheit <sup>a</sup>	Fatigue <sup>a</sup>	Kopfschmerzen <sup>a</sup>	Übelkeit <sup>a</sup>	Juckreiz <sup>a</sup>	Hautausschlag <sup>a</sup>	Reizungen im Mund- und Rachenraum <sup>a</sup>	
Dogar 2020	●	○ <sup>c</sup>	○ <sup>c</sup>	●	●	○ <sup>d</sup>	–	●	○ <sup>e</sup>	○ <sup>f</sup>	○ <sup>g</sup>	○ <sup>g</sup>	○ <sup>g</sup>	○ <sup>g</sup>	○ <sup>g</sup>	○ <sup>g</sup>	○ <sup>g</sup>	○ <sup>g</sup>	( )
Vinnikov 2008	–	●	–	–	–	–	○ <sup>h</sup>	–	●	–	–	–	–	●	●	–	–	–	( )
West 2011	●	○ <sup>c</sup>	○ <sup>c</sup>	–	●	–	–	●	●	○ <sup>i</sup>	●	●	–	●	●	–	–	–	( )

●: Daten wurden berichtet und waren geeignet.  
 ○: Daten wurden berichtet, aber waren nicht für die Nutzenbewertung geeignet.  
 –: Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben) / Der Endpunkt wurde nicht erhoben.  
 ( ): Endpunkt für Cytisin aufgrund der Applikationsform nicht relevant. Daher wird der Endpunkt für die Fragestellung 2 nicht weiter betrachtet.

Tabelle 37: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte – Cytisin (mehreseitige Tabelle)

Studie	Endpunkte																	
	Mortalität	Morbidität					LQ	Nebenwirkungen										
	Gesamtmortalität <sup>a</sup>	Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6	Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12	7-Tage-Punktprävalenz zu Monat 6	7-Tage-Punktprävalenz zu Monat 12	Weitere Morbiditätseindpunkte	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs <sup>a</sup>	Abbruch wegen UEs <sup>b</sup>	Kardiovaskuläre Nebenwirkungen <sup>a</sup>	Neuropsychiatrische Nebenwirkungen <sup>a</sup>	Mundtrockenheit <sup>a</sup>	Fatigue <sup>a</sup>	Kopfschmerzen <sup>a</sup>	Übelkeit <sup>a</sup>	Juckreiz <sup>a</sup>	Hautausschlag <sup>a</sup>	Reizungen im Mund- und Rachenraum <sup>a</sup>
<p>a. Es wird jeweils der längste berichtete Zeitraum betrachtet.</p> <p>b. Therapieabbruch wegen UE. Abweichungen sind an entsprechender Stelle markiert.</p> <p>c. Als dauerhaft rauchfrei galten auch Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer, die nach dem initialem Rauchstopp in Ausnahmefällen rauchten. Diese Endpunktoptimalisierung ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.</p> <p>d. Erhoben wurde der Clinical Tuberculosis Score sowie der Erfolg der Tuberkulose-Behandlung. Da beide Endpunkte in keiner weiteren Studie des Studienpools erhoben wurden, werden die Endpunkte in der Nutzenbewertung nicht betrachtet.</p> <p>e. Aus den Angaben in der Publikation lässt sich für 1 Therapieabbruch im Cytisin-Arm der Abbruchgrund nicht zuordnen.</p> <p>f. Berichtet wurde eine Auflistung aller aufgetretenen SUEs. Auswertungen zur Anzahl an Raucherinnen und Rauchern mit SUEs in dem SOC Herzerkrankungen oder eine vergleichbare für die Nutzenbewertung geeignete Angabe wurden jedoch nicht berichtet.</p> <p>g. Angaben zu Nebenwirkungen liegen lediglich getrennt vor zu Ereignissen, für die ein kausaler Zusammenhang mit der Behandlung vermutet wird, für SUEs sowie für nicht schwerwiegenden UEs. Eine zusammenfassende Auswertung aller aufgetretenen UEs fehlt.</p> <p>h. Der SF-8 wurde erhoben. Werte werden allerdings nur für den Cytisin-Arm berichtet. Die in der Publikation dargestellte Abbildung zum SF-8 ist für die Nutzenbewertung nicht geeignet.</p> <p>i. Es liegen Angaben zur SOC Cardiac Disorders vor (4 Raucherinnen und Raucher mit Ereignis im Cytisin-Arm vs. 2 Raucherinnen und Raucher mit Ereignis im Placeboarm). Es ist jedoch unklar, ob es sich hierbei um SUEs handelt.</p> <p>LQ: gesundheitsbezogene Lebensqualität; SF-8: Short Form Health Survey-8; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>																		



**A3.3.1.2 Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial**

Tabelle 38: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – Cytisin

Studie	Endpunktübergreifend	Endpunkte														
		Gesamtmortalität	Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6	Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12	7-Tage-Punktprävalenz zu Monat 6	7-Tage-Punktprävalenz zu Monat 12	SUEs	Abbruch wegen UEs	Kardiovaskuläre Nebenwirkungen	Neuropsychiatrische Nebenwirkungen	Mundtrockenheit	Fatigue	Kopfschmerzen	Übelkeit	Juckreiz	Hautausschlag
Dogar 2020	niedrig	niedrig	— <sup>a</sup>	— <sup>a</sup>	niedrig	niedrig	niedrig	— <sup>a</sup>	— <sup>a</sup>	— <sup>a</sup>	— <sup>a</sup>	— <sup>a</sup>	— <sup>a</sup>	— <sup>a</sup>	— <sup>a</sup>	— <sup>a</sup>
Vinnikov 2008	hoch <sup>b</sup>	— <sup>c</sup>	hoch <sup>b</sup>	— <sup>c</sup>	— <sup>c</sup>	— <sup>c</sup>	hoch <sup>b</sup>	— <sup>c</sup>	— <sup>c</sup>	— <sup>c</sup>	— <sup>c</sup>	hoch <sup>b</sup>	hoch <sup>b</sup>	— <sup>c</sup>	— <sup>c</sup>	
West 2011	niedrig	niedrig	— <sup>a</sup>	— <sup>a</sup>	— <sup>c</sup>	niedrig	niedrig	hoch <sup>d</sup>	— <sup>a</sup>	hoch <sup>d</sup>	hoch <sup>d</sup>	— <sup>c</sup>	hoch <sup>d</sup>	hoch <sup>d</sup>	— <sup>c</sup>	

a. Daten berichtet, aber für die Nutzenbewertung nicht geeignet (Zur Begründung siehe Abschnitt 4.3)  
b. Randomisierung/Allocation Concealment unklar  
c. es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben) / Der Endpunkt wurde nicht erhoben  
d. Verblindung unklar / unzureichend beschrieben bei subjektiver Endpunkterhebung  
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

### A3.3.1.3 Gesamtmortalität

Tabelle 39: Ergebnisse (Cytisin) – Gesamtmortalität

Studie	Auswertezeitraum	Cytisin		Placebo		Cytisin vs. Placebo		
		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen	RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Dogar 2020</b>								
	bis Woche 52	1239	49 4,0	1233	42 3,4	1,16	[0,77; 1,74]	0,533
<b>Vinnikov 2008</b> Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>West 2011</b>								
	bis Woche 52	370	2 0,5 <sup>c</sup>	370	3 0,8 <sup>c</sup>	0,67	[0,11; 3,97]	0,753

a. eigene Berechnung von Effekt und KI (asymptotisch)  
 b. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [308])  
 c. eigene Berechnung

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Raucherinnen und Raucher mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Raucherinnen und Raucher; RR: relatives Risiko

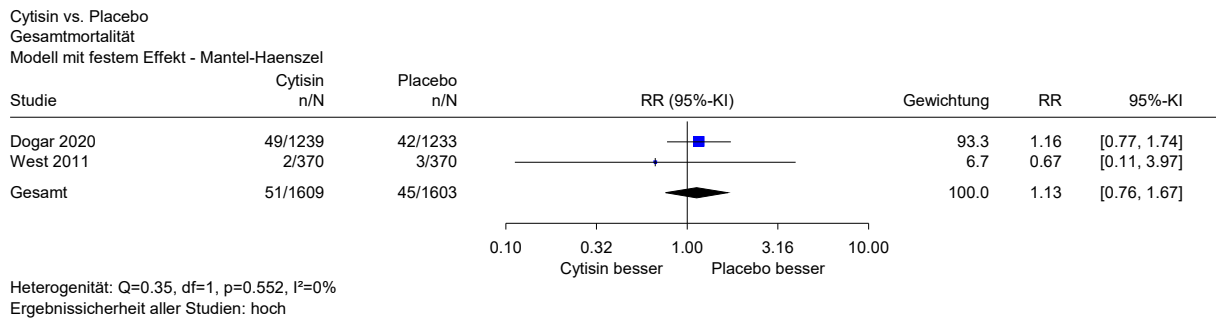


Abbildung 2: Forest Plot zum Endpunkt Gesamtmortalität – Cytisin

### A3.3.1.4 Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6

Tabelle 40: Ergebnisse (Cytisin) – dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6

Studie Auswertezeitraum	Cytisin		Placebo		Cytisin vs. Placebo		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen	RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
		n		%			
<b>Dogar 2020</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.						
<b>Vinnikov 2008</b> Tag 5 bis Woche 26	85	9 10,6	86	1 1,2	9,11	[1,18; 70,32]	0,009
<b>West 2011</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.						

a. eigene Berechnung von Effekt und KI (asymptotisch)  
 b. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [308])  
 KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Raucherinnen und Raucher mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Raucherinnen und Raucher; RR: relatives Risiko

### A3.3.1.5 7-Tage-Punktprävalenz zu Monat 6

Tabelle 41: Ergebnisse (Cytisin) – 7-Tage-Punktprävalenz zu Monat 6

Studie Auswertezeitraum	Cytisin		Placebo		Cytisin vs. Placebo		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen	RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
		n		%			
<b>Dogar 2020</b> bis Woche 26	1239	509 41,1	1233	452 36,7	1,12	[1,01; 1,24]	0,025
<b>Vinnikov 2008</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.						
<b>West 2011</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.						

a. eigene Berechnung von Effekt und KI (asymptotisch)  
 b. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [308])  
 KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Raucherinnen und Raucher mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Raucherinnen und Raucher; RR: relatives Risiko

### A3.3.1.6 7-Tage-Punktprävalenz zu Monat 12

Tabelle 42: Ergebnisse (Cytisin) – 7-Tage-Punktprävalenz zu Monat 12

Studie	Auswertezeitraum	Cytisin		Placebo		Cytisin vs. Placebo				
		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
			n	%		n	%			
<b>Dogar 2020</b>										
	bis Woche 52	1239	426	34,4	1233	383	31,1	1,11	[0,99; 1,24]	0,080
<b>Vinnikov 2008</b> Für die Studie wurden keine Daten berichtet.										
<b>West 2011</b>										
	bis Woche 52	370	49	13,2	370	27	7,3	1,81	[1,16; 2,84]	0,008

a. eigene Berechnung von Effekt und KI (asymptotisch)  
 b. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [308])  
 KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Raucherinnen und Raucher mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Raucherinnen und Raucher; RR: relatives Risiko

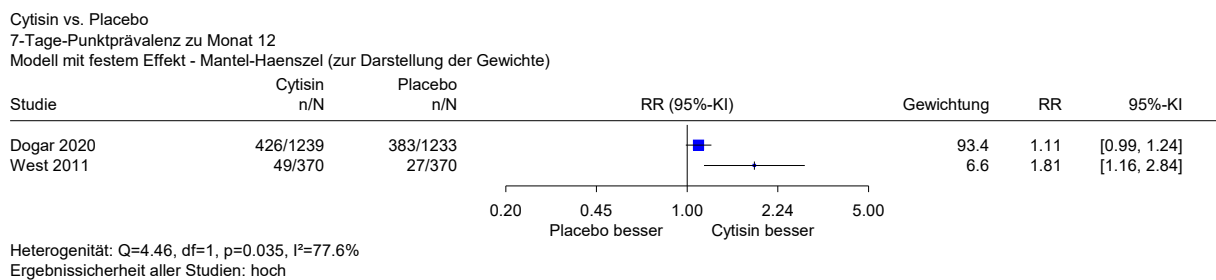


Abbildung 3: Forest Plot zum Endpunkt 7-Tage-Punktprävalenz zu Monat 12 – Cytisin

### A3.3.1.7 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 43: Ergebnisse (Cytisin) – SUEs

Studie	Auswertezeitraum	Cytisin		Placebo		Cytisin vs. Placebo		
		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen	RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Dogar 2020</b>								
	bis Woche 9	1239	94 7,6 <sup>c</sup>	1233	90 7,3 <sup>c</sup>	1,04	[0,79; 1,37]	0,846
<b>Vinnikov 2008</b> Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>West 2011</b>								
	bis Woche 52	370	4 1,1 <sup>c</sup>	370	3 0,8 <sup>c</sup>	1,33	[0,30; 5,92]	0,794

a. eigene Berechnung von Effekt und KI (asymptotisch)  
 b. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [308])  
 c. eigene Berechnung

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Raucherinnen und Raucher mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Raucherinnen und Raucher; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

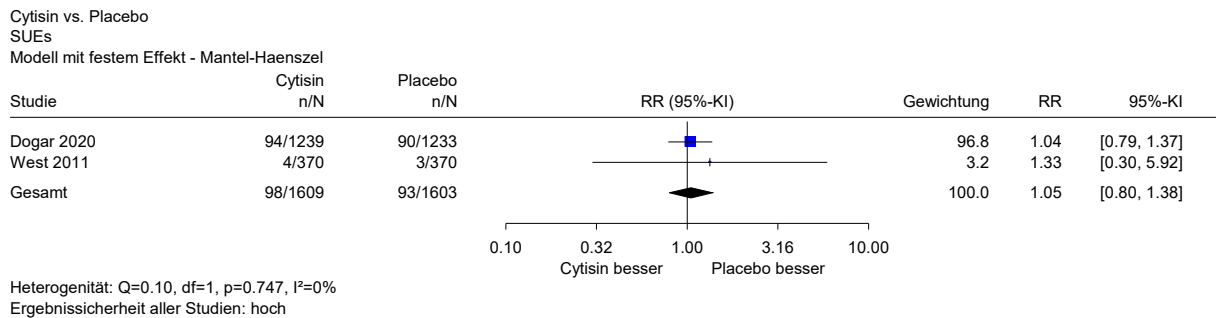


Abbildung 4: Forest Plot zum Endpunkt SUEs – Cytisin

### A3.3.1.8 Abbruch wegen UEs

Tabelle 44: Ergebnisse (Cytisin) – Abbruch wegen UEs

Studie	Auswertezeitraum	Cytisin		Placebo		Cytisin vs. Placebo				
		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
			n	%		n	%			
Dogar 2020										
Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.										
Vinnikov 2008										
bis Woche 26		85	4	4,7	86	4	4,7	1,01	[0,26; 3,91]	> 0,999
West 2011										
bis Woche 4		370	10	2,7 <sup>c</sup>	370	4	1,1 <sup>c</sup>	2,50	[0,79; 7,90]	0,128

a. eigene Berechnung von Effekt und KI (asymptotisch)  
 b. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [308])  
 c. eigene Berechnung

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Raucherinnen und Raucher mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Raucherinnen und Raucher; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis

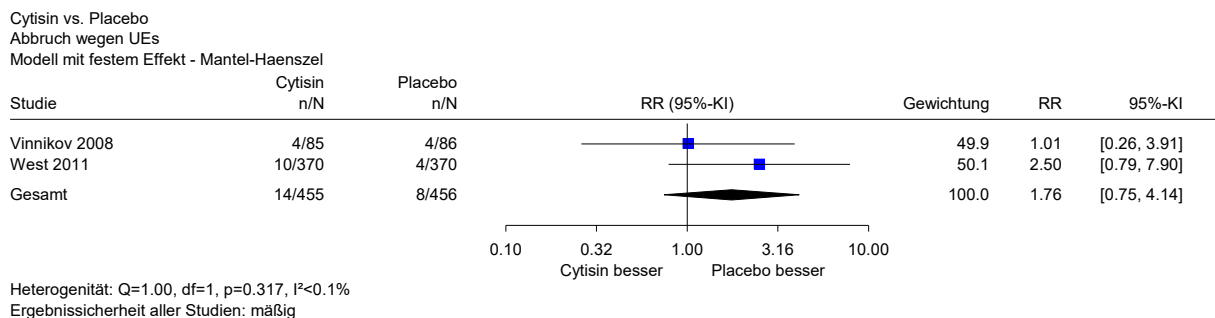


Abbildung 5: Forest Plot zum Endpunkt Abbruch wegen UEs – Cytisin

### A3.3.1.9 Neuropsychiatrische Nebenwirkungen

Tabelle 45: Ergebnisse (Cytisin) – neuropsychiatrische Nebenwirkungen

Studie Auswertezeitraum	Cytisin		Placebo		Cytisin vs. Placebo				
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
		n	%		n	%			
<b>Dogar 2020</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>Vinnikov 2008</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>West 2011</b> bis Woche 4	370	17	4,6	370	12	3,2	1,42	[0,69; 2,92]	0,530

a. eigene Berechnung von Effekt und KI (asymptotisch)  
 b. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [308])  
 KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Raucherinnen und Raucher mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Raucherinnen und Raucher; RR: relatives Risiko

### A3.3.1.10 Mundtrockenheit

Tabelle 46: Ergebnisse (Cytisin) – Mundtrockenheit

Studie Auswertezeitraum	Cytisin		Placebo		Cytisin vs. Placebo				
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
		n	%		n	%			
<b>Dogar 2020</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>Vinnikov 2008</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>West 2011</b> bis Woche 4	370	8	2,2	370	2	0,5	4,00	[0,86; 18,71]	0,061

a. eigene Berechnung von Effekt (im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm mit Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen) und KI (asymptotisch)  
 b. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [308])  
 KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Raucherinnen und Raucher mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Raucherinnen und Raucher; RR: relatives Risiko

### A3.3.1.11 Kopfschmerzen

Tabelle 47: Ergebnisse (Cytisin) – Kopfschmerzen

Studie	Auswertezeitraum	Cytisin		Placebo		Cytisin vs. Placebo				
		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
			n	%		n	%			
Dogar 2020										
Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.										
Vinnikov 2008										
bis Woche 26		85	1	1,2 <sup>c</sup>	86	1	1,2 <sup>c</sup>	1,01	[0,06; 15,91]	> 0,999
West 2011										
bis Woche 4		370	7	1,9	370	8	2,2	0,88	[0,32; 2,39]	0,865

a. eigene Berechnung von Effekt und KI (asymptotisch)  
 b. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [308])  
 c. eigene Berechnung

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Raucherinnen und Raucher mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Raucherinnen und Raucher; RR: relatives Risiko

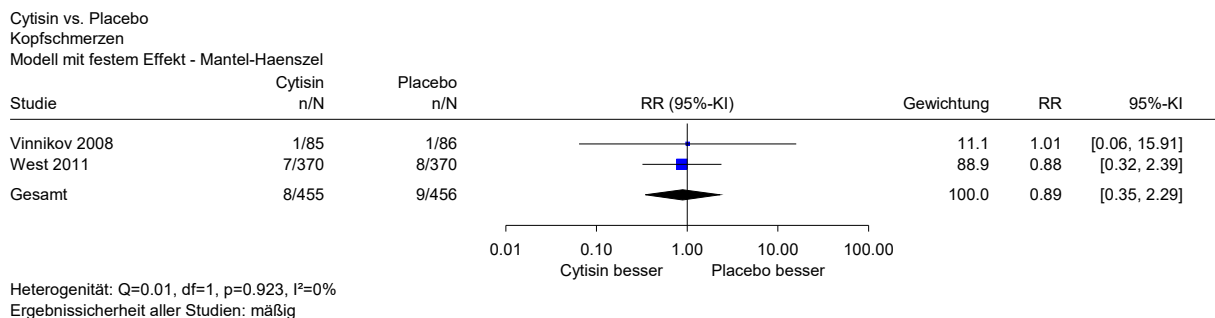


Abbildung 6: Forest Plot zum Endpunkt Kopfschmerzen – Cytisin



### A3.3.1.12 Übelkeit

Tabelle 48: Ergebnisse (Cytisin) – Übelkeit

Studie	Auswertezeitraum	Cytisin		Placebo		Cytisin vs. Placebo				
		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
			n	%		n	%			
<b>Dogar 2020</b>		Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>Vinnikov 2008</b>										
	bis Woche 26	85	2	2,4 <sup>c</sup>	86	1	1,2 <sup>c</sup>	2,02	[0,19; 21,90]	0,600
<b>West 2011</b>										
	bis Woche 4	370	14	3,8	370	10	2,7	1,40	[0,63; 3,11]	0,530

a. eigene Berechnung von Effekt und KI (asymptotisch)  
 b. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [308])  
 c. eigene Berechnung

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Raucherinnen und Raucher mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Raucherinnen und Raucher; RR: relatives Risiko

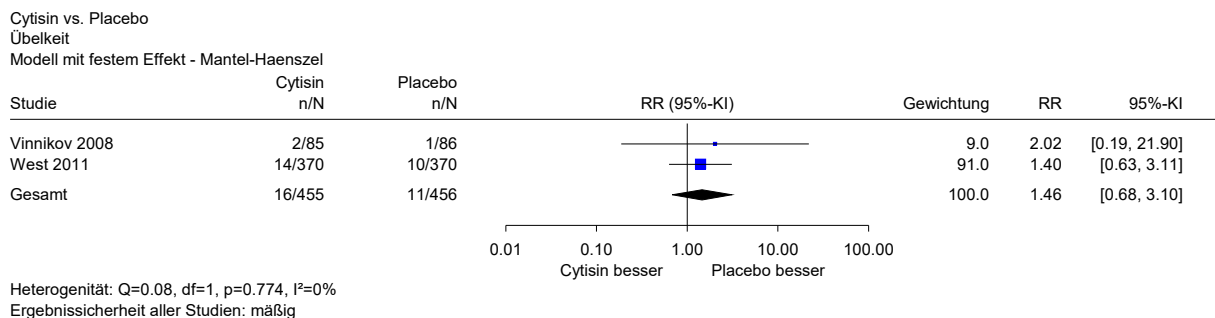


Abbildung 7: Forest Plot zum Endpunkt Übelkeit – Cytisin

### A3.3.2 Vareniclin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung (Fragestellung 3)

#### A3.3.2.1 Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Tabelle 49: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – Vareniclin (mehreseitige Tabelle)

Studie	Endpunktübergreifend	Endpunkte													
		Gesamtmortalität	Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6	Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12	SUES	Abbruch wegen UEs	Kardiovaskuläre Nebenwirkungen	Neuropsychiatrische Nebenwirkungen	Mundtrockenheit	Fatigue	Kopfschmerzen	Übelkeit	Juckreiz	Hautausschlag	
A3051007 / A3051018	niedrig	niedrig	hoch <sup>a</sup>	hoch <sup>a</sup>	niedrig	niedrig	– <sup>b</sup>	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	
A3051028	niedrig	hoch <sup>a</sup>	hoch <sup>a</sup>	hoch <sup>a</sup>	hoch <sup>a</sup>	hoch <sup>a</sup>	– <sup>b</sup>	hoch <sup>a</sup>	hoch <sup>a</sup>	hoch <sup>a</sup>	hoch <sup>a</sup>	hoch <sup>a</sup>	hoch <sup>a</sup>	hoch <sup>a</sup>	
A3051036	niedrig	hoch <sup>a</sup>	hoch <sup>a</sup>	hoch <sup>a</sup>	niedrig	niedrig	– <sup>c</sup>	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	
A3051045	niedrig	niedrig	niedrig	– <sup>d</sup>	niedrig	hoch <sup>g</sup>	– <sup>c</sup>	hoch <sup>g</sup>	hoch <sup>g</sup>	hoch <sup>g</sup>	hoch <sup>g</sup>	hoch <sup>g</sup>	hoch <sup>g</sup>	hoch <sup>g</sup>	
A3051049	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	hoch <sup>g</sup>	– <sup>b</sup>	hoch <sup>g</sup>	hoch <sup>g</sup>	hoch <sup>g</sup>	hoch <sup>g</sup>	hoch <sup>g</sup>	hoch <sup>g</sup>	hoch <sup>g</sup>	
A3051054	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	– <sup>b</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	
A3051055	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	– <sup>d</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	– <sup>b</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	
A3051080	niedrig	niedrig	niedrig	– <sup>d</sup>	niedrig	niedrig	– <sup>b</sup>	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	
A3051095	niedrig	niedrig	niedrig	– <sup>d</sup>	niedrig	niedrig	– <sup>c</sup>	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	
A3051122	niedrig	hoch <sup>a</sup>	hoch <sup>a</sup>	hoch <sup>a</sup>	niedrig	hoch <sup>g</sup>	– <sup>c</sup>	hoch <sup>g</sup>	hoch <sup>g</sup>	hoch <sup>g</sup>	hoch <sup>g</sup>	hoch <sup>g</sup>	hoch <sup>g</sup>	hoch <sup>g</sup>	
EAGLES / CATS	niedrig	hoch <sup>a</sup>	niedrig	hoch <sup>a</sup>	niedrig	niedrig	– <sup>b</sup>	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	
A3051139	niedrig	hoch <sup>a</sup>	hoch <sup>a</sup>	hoch <sup>a</sup>	niedrig	hoch <sup>g</sup>	– <sup>c</sup>	hoch <sup>g</sup>	hoch <sup>g</sup>	hoch <sup>g</sup>	hoch <sup>g</sup>	hoch <sup>g</sup>	hoch <sup>g</sup>	hoch <sup>g</sup>	
ANRS144 Inter-ACTIV)	niedrig	hoch <sup>a</sup>	– <sup>d</sup>	hoch <sup>a</sup>	hoch <sup>a</sup>	niedrig	– <sup>d</sup>	hoch <sup>a</sup>	– <sup>b</sup>	– <sup>b</sup>	– <sup>b</sup>	– <sup>b</sup>	– <sup>b</sup>	– <sup>b</sup>	
Ashare 2019	niedrig	niedrig	niedrig	– <sup>d</sup>	niedrig	– <sup>d</sup>	– <sup>d</sup>	– <sup>b</sup>	– <sup>d</sup>	hoch <sup>g</sup>	hoch <sup>g</sup>	– <sup>b</sup>	– <sup>d</sup>	– <sup>d</sup>	

Tabelle 49: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – Vareniclin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Endpunktübergreifend	Endpunkte												
		Gesamtmortalität	Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6	Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12	SUES	Abbruch wegen UEs	Kardiovaskuläre Nebenwirkungen	Neuropsychiatrische Nebenwirkungen	Mundtrockenheit	Fatigue	Kopfschmerzen	Übelkeit	Juckreiz	Hautausschlag
Cinciripini 2013	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	– <sup>d</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	– <sup>b</sup>	– <sup>b</sup>	– <sup>d</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	– <sup>d</sup>	– <sup>d</sup>
Cinciripini 2018	niedrig	hoch <sup>a</sup>	hoch <sup>a</sup>	hoch <sup>a</sup>	hoch <sup>a</sup>	hoch <sup>a</sup>	– <sup>d</sup>	hoch <sup>a</sup>	hoch <sup>a</sup>	hoch <sup>a</sup>	hoch <sup>a</sup>	hoch <sup>a</sup>	– <sup>d</sup>	– <sup>b</sup>
DIASMOKE (Russo 2022)	niedrig	– <sup>d</sup>	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	– <sup>d</sup>	– <sup>b</sup>	– <sup>d</sup>	niedrig	niedrig	niedrig	– <sup>d</sup>	– <sup>d</sup>
EVITA	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	– <sup>d</sup>	– <sup>b</sup>	– <sup>b</sup>	– <sup>d</sup>	– <sup>d</sup>	hoch <sup>g</sup>	hoch <sup>g</sup>	– <sup>d</sup>	– <sup>d</sup>
Niaura 2008	niedrig	– <sup>d</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>a</sup>	– <sup>b</sup>	hoch <sup>g</sup>	– <sup>d</sup>	– <sup>b</sup>	– <sup>d</sup>	– <sup>b</sup>	– <sup>b</sup>	– <sup>b</sup>	– <sup>d</sup>	– <sup>d</sup>
Stein 2013	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	– <sup>d</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	– <sup>b</sup>	– <sup>b</sup>	– <sup>d</sup>	– <sup>b</sup>	– <sup>b</sup>	– <sup>d</sup>	– <sup>b</sup>

a. Anzahl Studienabbrecher zum Zeitpunkt der Auswertung insgesamt > 30 % oder Differenz zwischen den Gruppen > 15 %  
b. Daten berichtet, aber für die Nutzenbewertung nicht geeignet (Zur Begründung siehe Abschnitt 4.4.2)  
c. Daten wurden trotz geplanter Erhebung nicht berichtet.  
d. Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben) / Der Endpunkt wurde nicht erhoben.  
e. Randomisierung/Allocation Concealment unklar  
f. unklar, ob Anzahl Studienabbrecher zum Zeitpunkt der Auswertung < 30 %  
g. Verblindung unklar / unzureichend beschrieben bei subjektiver Endpunkterhebung  
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

### A3.3.2.2 Gesamtmortalität

Tabelle 50: Ergebnisse (Vareniclin) – Gesamtmortalität (mehreseitige Tabelle)

Studie Auswertezeitraum	Vareniclin		Placebo		Vareniclin vs. Placebo				
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen	RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>		
		n		%				n	%
<b>A3051007 / A3051018</b> bis Woche 16	129	0	0	121	0	0	–	–	> 0,999
<b>A3051028</b> bis Woche 52	349	0	0	344	0	0	–	–	> 0,999
<b>A3051036</b> bis Woche 52	343	0	0	340	0	0	–	–	> 0,999
<b>A3051045</b> bis Woche 24	126	0	0	124	0	0	–	–	> 0,999
<b>A3051049</b> bis Woche 52	353	2	0,6	350	5	1,4	0,40	[0,08; 2,03]	0,261
<b>A3051054</b> bis Woche 52	248	2	0,8 <sup>c</sup>	251	1	0,4 <sup>c</sup>	2,02	[0,18; 22,18]	0,602
<b>A3051055</b> bis Woche 24	165	0	0	168	0	0	–	–	> 0,999
<b>A3051080</b> bis Woche 24	390	0	0	198	0	0	–	–	> 0,999
<b>A3051095</b> bis Woche 24	486	0	0	165	0	0	–	–	> 0,999
<b>A3051122</b> bis Woche 52	256	2	0,8 <sup>c</sup>	269	0	0	5,25	[0,25; 108,89]	0,156
<b>EAGLES / CATS</b> bis Woche 52	1192	2	0,2 <sup>c</sup>	1121	4	0,4 <sup>c</sup>	0,47	[0,09; 2,56]	0,531
<b>A3051139</b> bis Woche 52	249	1	0,4 <sup>c</sup>	245	0	0	2,95	[0,12; 72,11]	0,515
<b>ANRS144 Inter-ACTIV</b> bis Woche 48	123	0	0	124	1	0,8 <sup>c</sup>	0,34	[0,01; 8,17]	0,529
<b>Ashare 2019</b> bis Woche 12	89	0	0	90	1	1,1 <sup>c</sup>	0,34	[0,01; 8,16]	0,529
<b>Cinciripini 2013</b> bis Woche 24	86	0	0	106	0	0	–	–	> 0,999
<b>Cinciripini 2018</b> bis Woche 52	166	0	0	56	0	0	–	–	> 0,999
<b>DIASMOKE (Russo 2022)</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								

Tabelle 50: Ergebnisse (Vareniclin) – Gesamtmortalität (mehreseitige Tabelle)

Studie Auswertezeitraum	Vareniclin		Placebo		Vareniclin vs. Placebo		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen	RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
		n		%			
<b>EVITA</b>							
bis Woche 24	151	3 2,0 <sup>c</sup>	151	0 0	7,00	[0,36; 134,36]	0,095
<b>Niaura 2008</b> Für die Studie wurden keine Daten berichtet.							
<b>Stein 2013</b>							
bis Woche 24	111	0 0	33	2 6,1 <sup>c</sup>	0,06	[0,00; 1,23]	0,017
a. eigene Berechnung von Effekt (im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm mit Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen) und KI (asymptotisch) b. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [308]) c. eigene Berechnung KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Raucherinnen und Raucher mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Raucherinnen und Raucher; RR: relatives Risiko							

Vareniclin vs. Placebo  
 Gesamtmortalität

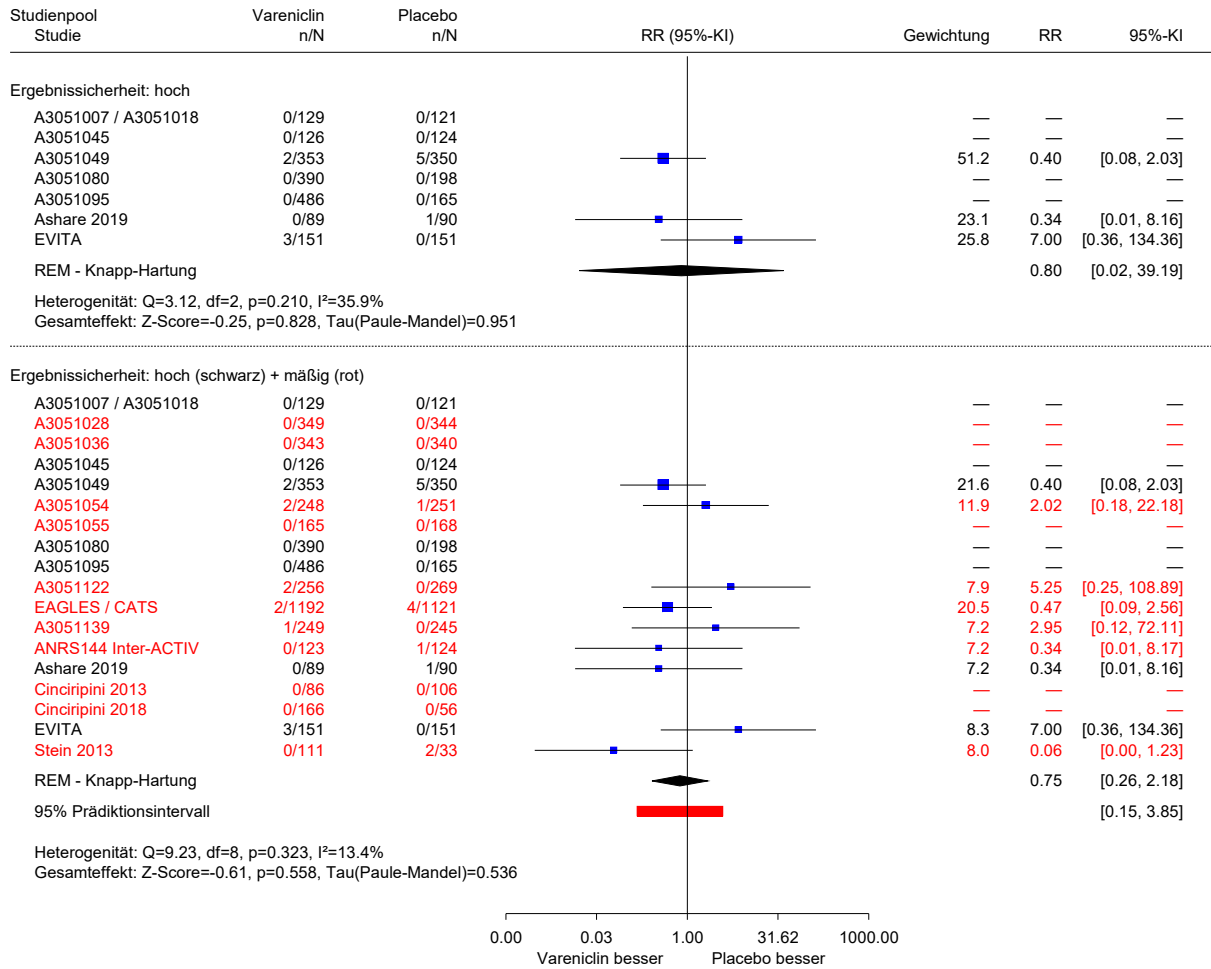


Abbildung 8: Forest Plot zum Endpunkt Gesamtmortalität – Vareniclin

### A3.3.2.3 Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6

Tabelle 51: Ergebnisse (Vareniclin) – dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6 (mehrseitige Tabelle)

Studie	Auswertezeitraum	Vareniclin		Placebo		Vareniclin vs. Placebo				
		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
			n	%		n	%			
<b>A3051007 / A3051018</b>										
	Woche 9 bis 24	129	45	34,9	121	7	5,8	6,03	[2,83; 12,85]	< 0,001
<b>A3051028</b>										
	Woche 9 bis 24	349	104	29,8	344	36	10,5	2,85	[2,01; 4,03]	< 0,001
<b>A3051036</b>										
	Woche 9 bis 24	343	102	29,7	340	45	13,2	2,25	[1,64; 3,09]	< 0,001
<b>A3051045</b>										
	Woche 9 bis 24	126	59	46,8	124	27	21,8	2,15	[1,47; 3,15]	< 0,001
<b>A3051049</b>										
	Woche 9 bis 24	353	100	28,3	350	34	9,7	2,92	[2,03; 4,18]	< 0,001
<b>A3051054</b>										
	Woche 9 bis 24	248	64	25,8	251	18	7,2	3,60	[2,20; 5,89]	< 0,001
<b>A3051055</b>										
	Woche 9 bis 24	165	63	38,2	168	42	25,0	1,53	[1,10; 2,12]	0,010
<b>A3051080</b>										
	Woche 9 bis 24	390	155	39,7	198	26	13,1	3,03	[2,07; 4,42]	< 0,001
<b>A3051095</b>										
	Woche 9 bis 24	486	171	35,2	165	21	12,7	2,76	[1,82; 4,20]	< 0,001
<b>A3051122</b>										
	Woche 9 bis 24	256	64	25,0	269	33	12,3	2,04	[1,39; 2,99]	< 0,001
<b>EAGLES / CATS</b>										
	Woche 9 bis 24	2037	445	21,8	2035	191	9,4	2,33	[1,99; 2,73]	< 0,001
<b>A3051139</b>										
	Woche 9 bis 24	251	72	28,7	247	19	7,7	3,73	[2,32; 5,99]	< 0,001
<b>ANRS144 Inter-ACTIV</b>										
Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.										
<b>Ashare 2019</b>										
	Woche 9 bis 24	89	9 <sup>c</sup>	10,1	90	6 <sup>c</sup>	6,7	1,52	[0,56; 4,08]	0,530
<b>Cinciripini 2013</b>										
	Woche 8 bis 24	86	24	27,9	106	15	14,2	1,97	[1,11; 3,52]	0,019
<b>Cinciripini 2018</b>										
	Woche 8 bis 24	166	48	28,9	56	4	7,1	4,05	[1,53; 10,72]	0,001

Tabelle 51: Ergebnisse (Vareniclin) – dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6 (mehrseitige Tabelle)

Studie Auswertezeitraum	Vareniclin			Placebo			Vareniclin vs. Placebo		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
		n	%		n	%			
<b>DIASMOKE (Russo 2022)</b>									
Woche 9 bis 24	150	36	24,0	150	9	6,0	4,00	[2,00; 8,01]	< 0,001
<b>EVITA</b>									
Woche 12 bis 24	151	54 <sup>c</sup>	35,8	151	39 <sup>c</sup>	25,8	1,38	[0,98; 1,95]	0,067
<b>Niaura 2008</b>									
Woche 9 bis 24	157	44 <sup>c</sup>	28,0	155	14 <sup>c</sup>	9,0	3,10	[1,77; 5,43]	< 0,001
<b>Stein 2013</b>									
Woche 2 bis 24	137	2	1,5	45	0	0	1,67	[0,08; 34,08]	0,554
<p>a. eigene Berechnung von Effekt (im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm mit Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen) und KI (asymptotisch)</p> <p>b. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [308])</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Raucherinnen und Raucher mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Raucherinnen und Raucher; RR: relatives Risiko</p>									



Vareniclin vs. Placebo  
 Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6

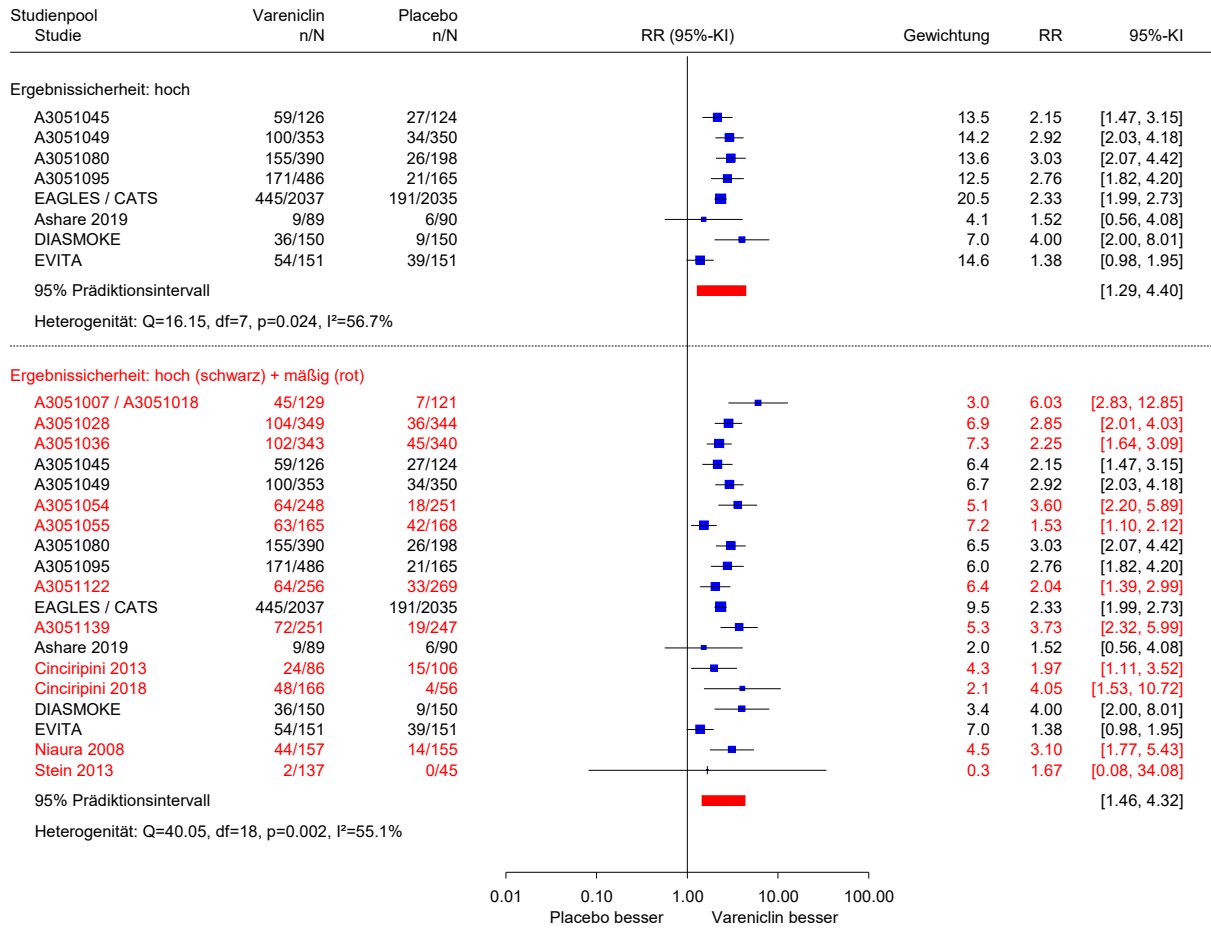


Abbildung 9: Forest Plot zum Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6 – Vareniclin

### A3.3.2.4 Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12

Tabelle 52: Ergebnisse (Vareniclin) – dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12 (mehreseitige Tabelle)

Studie Auswertezeitraum	Vareniclin			Placebo			Vareniclin vs. Placebo		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
		n	%		n	%			
<b>A3051007 / A3051018</b>									
Woche 9 bis 52	129	33	25,6	121	5	4,1	6,19	[2,50; 15,34]	< 0,001
<b>A3051028</b>									
Woche 9 bis 52	349	77	22,1	344	29	8,4	2,62	[1,75; 3,91]	< 0,001
<b>A3051036</b>									
Woche 9 bis 52	343	79	23,0	340	35	10,3	2,24	[1,55; 3,23]	< 0,001
<b>A3051045</b> Für die Studie wurden keine Daten berichtet.									
<b>A3051049</b>									
Woche 9 bis 52	353	70	19,8	350	26	7,4	2,67	[1,74; 4,08]	< 0,001
<b>A3051054</b>									
Woche 9 bis 52	248	46	18,6	251	14	5,6	3,33	[1,88; 5,89]	< 0,001
<b>A3051055</b> Für die Studie wurden keine Daten berichtet.									
<b>A3051080</b> Für die Studie wurden keine Daten berichtet.									
<b>A3051095</b> Für die Studie wurden keine Daten berichtet.									
<b>A3051122</b>									
Woche 9 bis 52	256	52	20,3	269	28	10,4	1,95	[1,27; 2,99]	0,002
<b>EAGLES / CATS</b>									
Woche 9 bis 52	2037	270	13,3	2035	117	5,7	2,31	[1,87; 2,84]	< 0,001
<b>A3051139</b>									
Woche 9 bis 52	251	50	19,9	247	8	3,2	6,15	[2,98; 12,7]	< 0,001
<b>ANRS144 Inter-ACTIV</b>									
Woche 9 bis 48	123	18	14,6 <sup>c</sup>	124	8	6,5 <sup>c</sup>	2,27	[1,02; 5,02]	0,042
<b>Ashare 2019</b> Für die Studie wurden keine Daten berichtet.									
<b>Cinciripini 2013</b> Für die Studie wurden keine Daten berichtet.									
<b>Cinciripini 2018</b>									
Woche 8 bis 52	166	37	22,3	56	3	5,4	4,16	[1,33; 12,97]	0,008
<b>DIASMOKE (Russo 2022)</b>									
Woche 9 bis 52	150	28	18,7	150	9	5,3	3,11	[1,52; 6,37]	< 0,001
<b>EVITA</b>									
Woche 12 bis 52	151	47 <sup>c</sup>	31,1 <sup>c</sup>	151	32 <sup>c</sup>	21,2 <sup>c</sup>	1,47	[1,00; 2,17]	0,053

Tabelle 52: Ergebnisse (Vareniclin) – dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12 (mehrseitige Tabelle)

Studie	Auswertezeitraum	Vareniclin		Placebo		Vareniclin vs. Placebo				
		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
			n	%		n	%			
<b>Niaura 2008</b>										
	Woche 9 bis 52	157	35 <sup>c</sup>	22,3	155	12 <sup>c</sup>	7,7	2,88	[1,55; 5,34]	< 0,001
<b>Stein 2013</b> Für die Studie wurden keine Daten berichtet.										

a. eigene Berechnung von Effekt und KI (asymptotisch)  
 b. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [308])  
 c. eigene Berechnung

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Raucherinnen und Raucher mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Raucherinnen und Raucher; RR: relatives Risiko

Vareniclin vs. Placebo  
 Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12

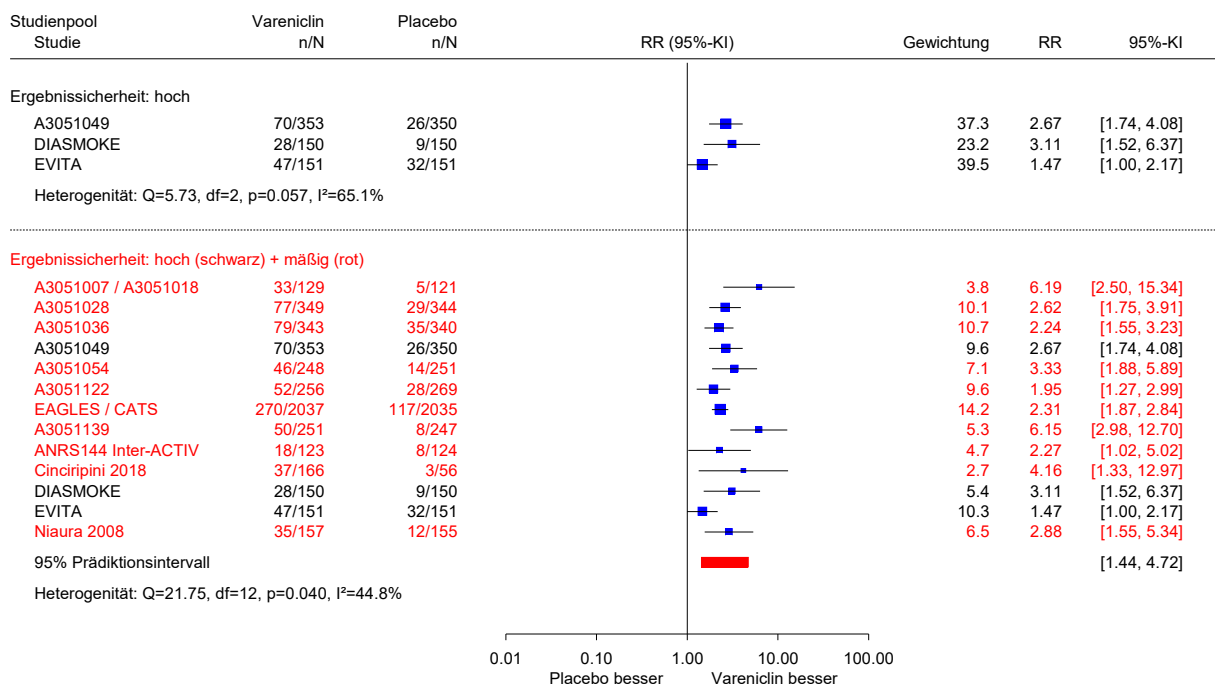


Abbildung 10: Forest Plot zum Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12 – Vareniclin

### A3.3.2.5 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 53: Ergebnisse (Vareniclin) – SUEs (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Auswertezeitraum	Vareniclin		Placebo		Vareniclin vs. Placebo				
		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
			n	%		n	%			
<b>A3051007 / A3051018</b>										
	bis Woche 13	129	2	1,6	121	1	0,8	1,88	[0,17; 20,42]	0,683
<b>A3051028</b>										
	bis Woche 13	349	3	0,9	344	7	2,0	0,42	[0,11; 1,62]	0,247
<b>A3051036</b>										
	bis Woche 13	343	6	1,7	340	5	1,5	1,19	[0,37; 3,86]	0,845
<b>A3051045</b>										
	bis Woche 24	126	3	2,4	124	2	1,6	1,48	[0,25; 8,68]	0,753
<b>A3051049</b>										
	bis Woche 52	353	23	6,5	350	21	6,0	1,09	[0,61; 1,93]	0,845
<b>A3051054</b>										
	bis Woche 16	248	7	2,8	251	11	4,4	0,64	[0,25; 1,63]	0,530
<b>A3051055</b>										
	bis Woche 13	165	0	0	168	1	0,6	0,34	[0,01; 8,27]	0,515
<b>A3051080</b>										
	bis Woche 16	390	11	2,8	198	2	1,0	2,79	[0,62; 12,48]	0,167
<b>A3051095</b>										
	bis Woche 16	486	6	1,2	165	1	0,6	2,04	[0,25; 16,80]	0,594
<b>A3051122</b>										
	bis Woche 16	256	7	2,7	269	7	2,6	1,05	[0,37; 2,95]	0,973
<b>EAGLES / CATS</b>										
	bis Woche 16	2016 <sup>c</sup>	39 <sup>c</sup>	1,9 <sup>c</sup>	2014 <sup>c</sup>	41 <sup>c</sup>	2,0 <sup>c</sup>	0,95	[0,62; 1,47]	0,878
<b>A3051139</b>										
	bis Woche 16	249	8	3,2	245	4	1,6	1,97	[0,60; 6,45]	0,267
<b>ANRS144 Inter-ACTIV</b>										
	bis Woche 48	102	12	11,8 <sup>c</sup>	111	12	10,8 <sup>c</sup>	1,09	[0,51; 2,31]	0,847
<b>Ashare 2019</b>										
	bis Woche 12	89	5	5,6	90	3	3,3	1,69	[0,42; 6,84]	0,532
<b>Cinciripini 2013</b>										
	bis Woche 24	86	2	2,3 <sup>c</sup>	106	2	1,9 <sup>c</sup>	1,23	[0,18; 8,57]	0,911
<b>Cinciripini 2018</b>										
	bis Woche 52	166	4	2,4 <sup>c</sup>	56	1	1,8 <sup>c</sup>	1,35	[0,15; 11,82]	0,871

Tabelle 53: Ergebnisse (Vareniclin) – SUEs (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Auswertezeitraum	Vareniclin		Placebo		Vareniclin vs. Placebo		
		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen	RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>DIASMOKE (Russo 2022)</b>								
	bis Woche 13	150	1 0,7 <sup>c</sup>	150	0 0	3,00	[0,12; 73,06]	0,529
<b>EVITA</b>								
	bis Woche 52	151	37 24,5	151	33 21,9	1,12	[0,74; 1,69]	0,683
<b>Niaura 2008</b> Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>Stein 2013</b>								
	bis Woche 24	137	2 1,5 <sup>c</sup>	45	0 0	1,67	[0,08; 34,08]	0,554
<p>a. eigene Berechnung von Effekt (im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm mit Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen) und KI (asymptotisch)</p> <p>b. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [308])</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Raucherinnen und Raucher mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Raucherinnen und Raucher; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>								

Vareniclin vs. Placebo  
 SUEs

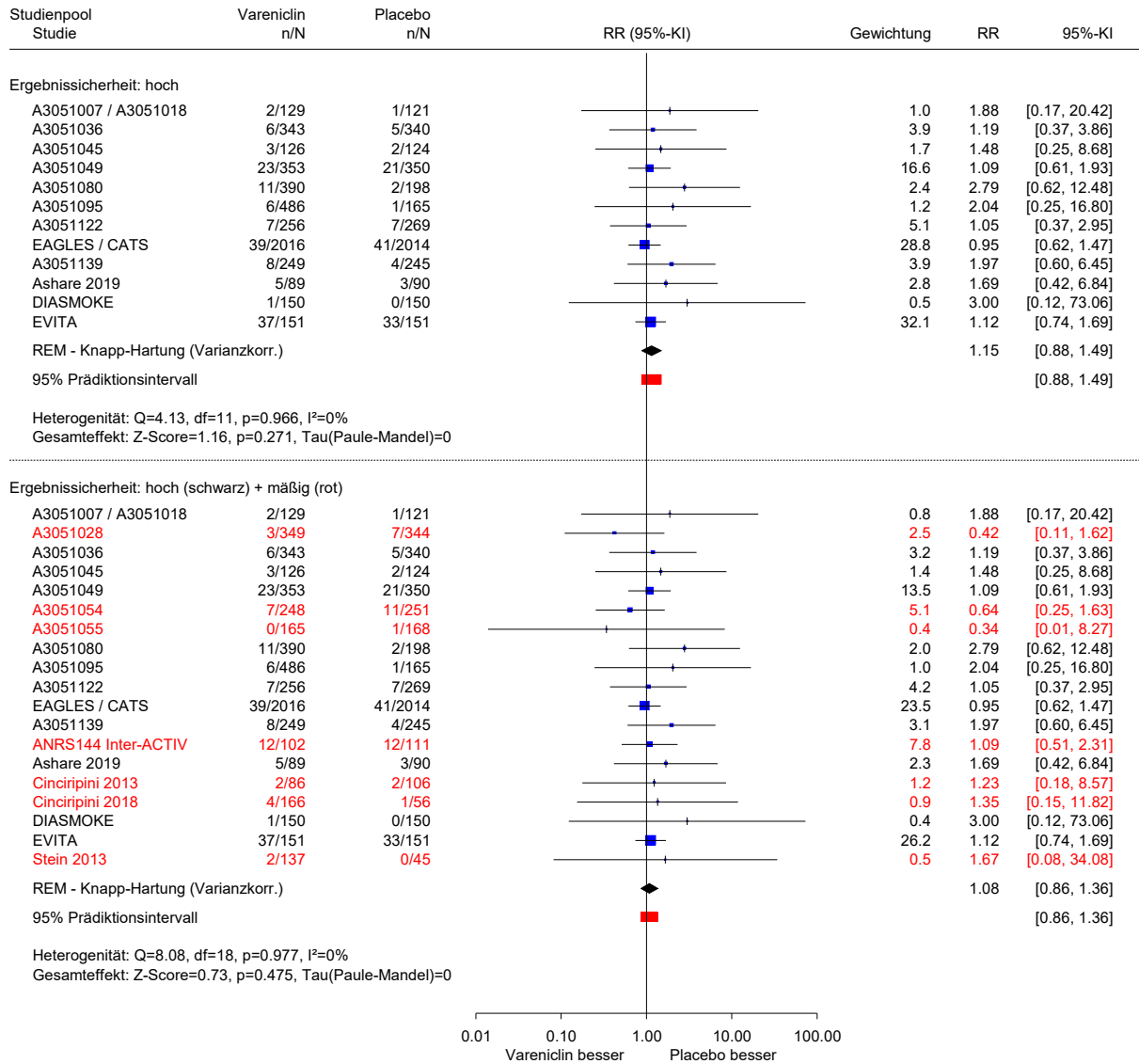


Abbildung 11: Forest Plot zum Endpunkt SUEs – Vareniclin

### A3.3.2.6 Abbruch wegen UEs

Tabelle 54: Ergebnisse (Vareniclin) – Abbruch wegen UEs (mehrsseitige Tabelle)

Studie Auswertezeitraum	Vareniclin			Placebo			Vareniclin vs. Placebo		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
		n	%		n	%			
<b>A3051007 / A3051018</b>									
bis Woche 12	129	28	21,7	121	21	17,4	1,25	[0,75; 2,08]	0,531
<b>A3051028</b>									
bis Woche 12	349	30	8,6	344	31	9,0	0,95	[0,59; 1,54]	0,887
<b>A3051036</b>									
bis Woche 12	343	36	10,5	340	25	7,4	1,43	[0,88; 2,32]	0,154
<b>A3051045</b>									
bis Woche 12	126	8	6,3	124	1	0,8	7,87	[1,00; 62,02]	0,019
<b>A3051049</b>									
bis Woche 12	353	8	2,3	350	5	1,4	1,59	[0,52; 4,80]	0,531
<b>A3051054</b>									
bis Woche 12	248	13	5,2	251	14	5,6	0,94	[0,45; 1,96]	0,906
<b>A3051055</b>									
bis Woche 12	165	3	1,8	168	3	1,8	1,02	[0,21; 4,97]	> 0,999
<b>A3051080</b>									
bis Woche 12	390	16	4,1	198	3	1,5	2,71	[0,80; 9,18]	0,104
<b>A3051095</b>									
bis Woche 12	486	24	4,9	165	13	7,9	0,63	[0,33; 1,20]	0,162
<b>A3051122</b>									
bis Woche 12	256	16	6,3	269	21	7,8	0,80	[0,43; 1,50]	0,533
<b>EAGLES / CATS</b>									
bis Woche 12	2016 <sup>c</sup>	166 <sup>c</sup>	8,2 <sup>c</sup>	2014 <sup>c</sup>	122 <sup>c</sup>	6,1 <sup>c</sup>	1,36	[1,08; 1,70]	0,007
<b>A3051139</b>									
bis Woche 12	249	18	7,2	245	7	2,9	2,53	[1,08; 5,95]	0,027
<b>ANRS144 Inter-ACTIV</b>									
bis Woche 12	123	36	29,3 <sup>c</sup>	124	34	27,4 <sup>c</sup>	1,07	[0,72; 1,59]	0,820
<b>Ashare 2019</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Cinciripini 2013</b>									
bis Woche 12	86	1	1,2 <sup>c</sup>	106	1	0,9 <sup>c</sup>	1,23	[0,08; 19,42]	0,961
<b>Cinciripini 2018</b>									
bis Woche 12	166	13	7,8 <sup>c</sup>	56	1	1,8 <sup>c</sup>	4,39	[0,59; 32,77]	0,125
<b>DIASMOKE (Russo 2022)</b>									
bis Woche 12	150	6	4,0	150	5	3,3	1,20	[0,37; 3,85]	0,839

Tabelle 54: Ergebnisse (Vareniclin) – Abbruch wegen UEs (mehrseitige Tabelle)

Studie Auswertezeitraum	Vareniclin		Placebo		Vareniclin vs. Placebo		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen	RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
		n		%			
<b>EVITA</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.						
<b>Niaura 2008</b>							
bis Woche 12	157	11 7,0	155	7 4,5	1,55	[0,62; 3,90]	0,529
<b>Stein 2013</b>							
bis Woche 24	137	2 1,5 <sup>c</sup>	45	0 0	1,67	[0,08; 34,08]	0,554
a. eigene Berechnung von Effekt und KI (asymptotisch) b. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [308]) c. eigene Berechnung KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Raucherinnen und Raucher mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Raucherinnen und Raucher; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis							



Vareniclin vs. Placebo  
Abbruch wegen UEs

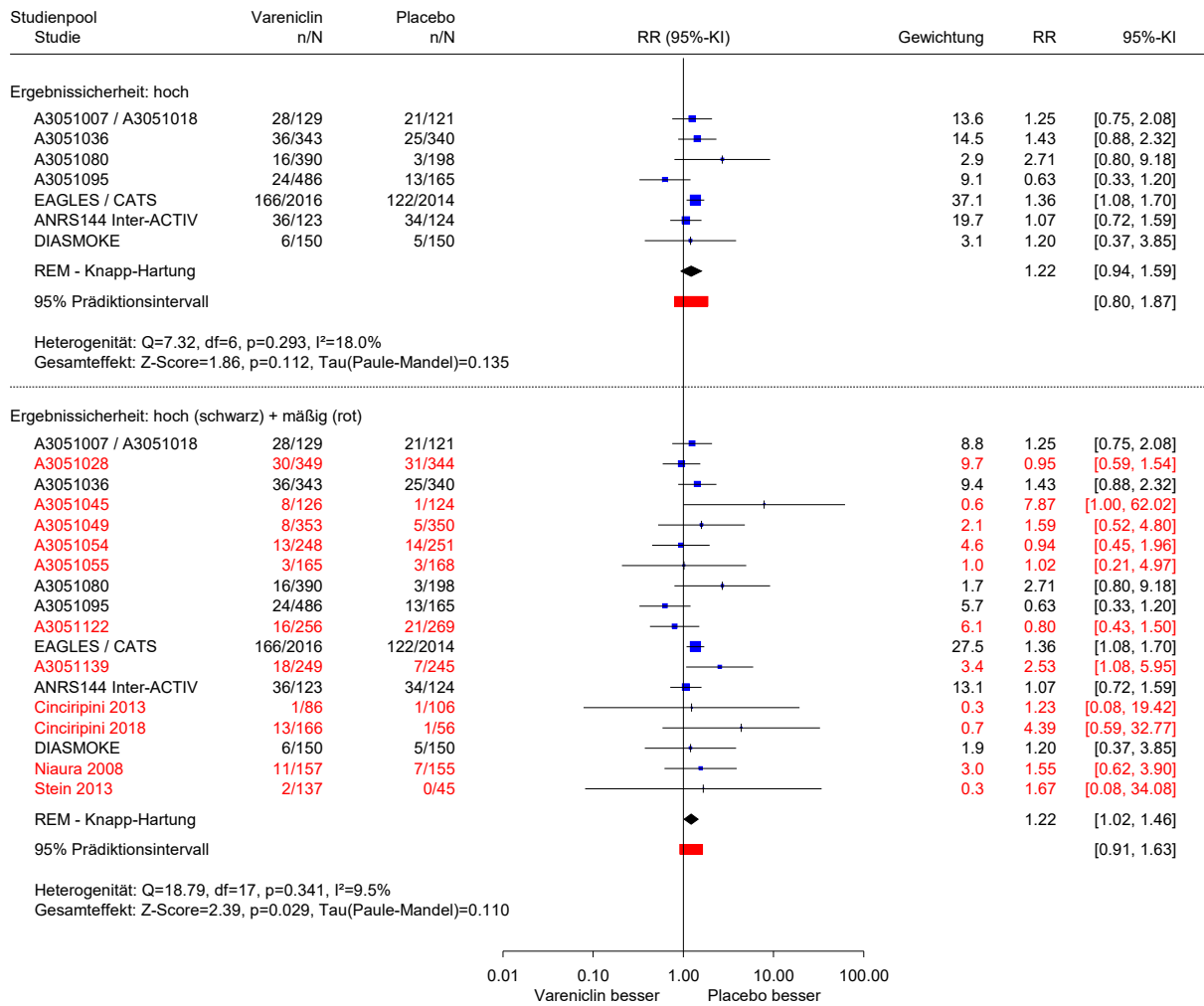


Abbildung 12: Forest Plot zum Endpunkt Abbruch wegen UEs – Vareniclin

### A3.3.2.7 Neuropsychiatrische Nebenwirkungen

Tabelle 55: Ergebnisse (Vareniclin) – neuropsychiatrische Nebenwirkungen (mehreseitige Tabelle)

Studie Auswertezeitraum	Vareniclin			Placebo			Vareniclin vs. Placebo		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
		n	%		n	%			
<b>A3051007 / A3051018</b>									
bis Woche 13	129	75	58,1	121	45	37,2	1,56	[1,19; 2,06]	< 0,001
<b>A3051028</b>									
bis Woche 13	349	121	34,7	344	92	26,7	1,30	[1,03; 1,63]	0,024
<b>A3051036</b>									
bis Woche 13	343	118	34,4	340	91	26,8	1,29	[1,02; 1,62]	0,032
<b>A3051045</b>									
bis Woche 13	126	45	35,7	124	37	29,8	1,20	[0,84; 1,71]	0,529
<b>A3051049</b>									
bis Woche 16	353	102	28,9	350	60	17,1	1,69	[1,27; 2,24]	< 0,001
<b>A3051054</b>									
bis Woche 16	248	61	24,6	251	37	14,7	1,67	[1,15; 2,41]	0,006
<b>A3051055</b>									
bis Woche 13	165	17	10,3	168	16	9,5	1,08	[0,57; 2,07]	0,860
<b>A3051080</b>									
bis Woche 16	390	90	23,1	198	30	15,2	1,52	[1,05; 2,22]	0,025
<b>A3051095</b>									
bis Woche 16	486	137	28,2	165	27	16,4	1,72	[1,19; 2,50]	0,003
<b>A3051122</b>									
bis Woche 16	256	103	40,2	269	93	34,6	1,16	[0,93; 1,45]	0,226
<b>EAGLES / CATS</b>									
bis Woche 16	2016	720	35,7	2014	613	30,4	1,17	[1,07; 1,28]	< 0,001
<b>A3051139</b>									
bis Woche 16	249	79	31,7	245	46	18,8	1,69	[1,23; 2,32]	0,001
<b>ANRS144 Inter-ACTIV</b>									
bis Woche 48	102	38	37,3 <sup>c</sup>	111	42	37,8 <sup>c</sup>	0,98	[0,70; 1,39]	0,990
<b>Ashare 2019</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>Cinciripini 2013</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>Cinciripini 2018</b>									
bis Woche 52	166	126	75,9	56	33	58,9	1,29	[1,02; 1,63]	0,021
<b>DIASMOKE (Russo 2022)</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>EVITA</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								

Tabelle 55: Ergebnisse (Vareniclin) – neuropsychiatrische Nebenwirkungen (mehreseitige Tabelle)

Studie	Vareniclin		Placebo		Vareniclin vs. Placebo		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen	RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Niaura 2008</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.						
<b>Stein 2013</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.						

a. eigene Berechnung von Effekt und KI (asymptotisch)  
 b. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [308])  
 c. eigene Berechnung

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Raucherinnen und Raucher mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Raucherinnen und Raucher; RR: relatives Risiko

Vareniclin vs. Placebo  
 Neuropsychiatrische Nebenwirkungen

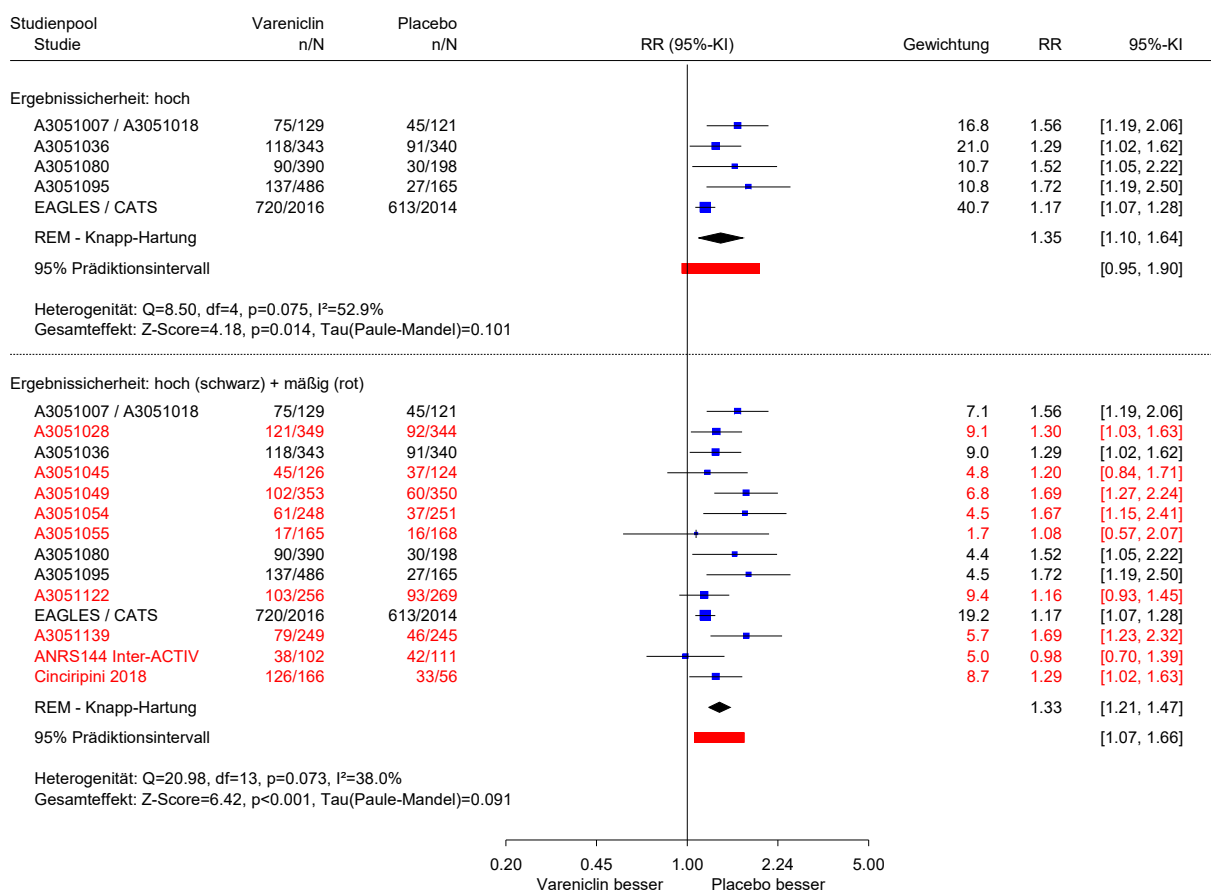


Abbildung 13: Forest Plot zum Endpunkt neuropsychiatrische Nebenwirkungen – Vareniclin

### A3.3.2.8 Mundtrockenheit

Tabelle 56: Ergebnisse (Vareniclin) – Mundtrockenheit (mehrsseitige Tabelle)

Studie Auswertezeitraum	Vareniclin			Placebo			Vareniclin vs. Placebo		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
		n	%		n	%			
<b>A3051007 / A3051018</b>									
bis Woche 13	129	5	3,9	121	3	2,5	1,56	[0,38; 6,40]	0,599
<b>A3051028</b>									
bis Woche 13	349	23	6,6	344	19	5,5	1,19	[0,66; 2,15]	0,602
<b>A3051036</b>									
bis Woche 13	343	19	5,5	340	11	3,2	1,71	[0,83; 3,54]	0,146
<b>A3051045</b>									
bis Woche 13	126	3	2,4	124	1	0,8	2,95	[0,31; 28,00]	0,529
<b>A3051049</b>									
bis Woche 16	353	13	3,7	350	7	2,0	1,84	[0,74; 4,56]	0,227
<b>A3051054</b>									
bis Woche 16	248	12	4,8	251	4	1,6	3,04	[0,99; 9,29]	0,040
<b>A3051055</b>									
bis Woche 13	165	15	9,1	168	13	7,7	1,17	[0,58; 2,39]	0,712
<b>A3051080</b>									
bis Woche 16	390	14	3,6	198	8	4,0	0,89	[0,38; 2,08]	0,848
<b>A3051095</b>									
bis Woche 16	486	18	3,7	165	3	1,8	2,04	[0,61; 6,83]	0,247
<b>A3051122</b>									
bis Woche 16	256	17	6,6	269	14	5,2	1,28	[0,64; 2,53]	0,533
<b>EAGLES / CATS</b>									
bis Woche 16	2016	66	3,3	2014	64	3,2	1,03	[0,73; 1,44]	0,914
<b>A3051139</b>									
bis Woche 16	249	5	2,0	245	2	0,8	2,46	[0,48; 12,56]	0,288
<b>ANRS144 Inter-ACTIV</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>Ashare 2019</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Cinciripini 2013</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Cinciripini 2018</b>									
bis Woche 52	166	7	4,2	56	2	3,6	1,18	[0,25; 5,52]	0,872
<b>DIASMOKE (Russo 2022)</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>EVITA</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Niaura 2008</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Stein 2013</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								

Tabelle 56: Ergebnisse (Vareniclin) – Mundtrockenheit (mehreseitige Tabelle)

Studie Auswertezeitraum	Vareniclin		Placebo		Vareniclin vs. Placebo		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen	RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
		n		%			
a. eigene Berechnung von Effekt und KI (asymptotisch)							
b. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [308])							
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Raucherinnen und Raucher mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Raucherinnen und Raucher; RR: relatives Risiko							

Vareniclin vs. Placebo  
Mundtrockenheit

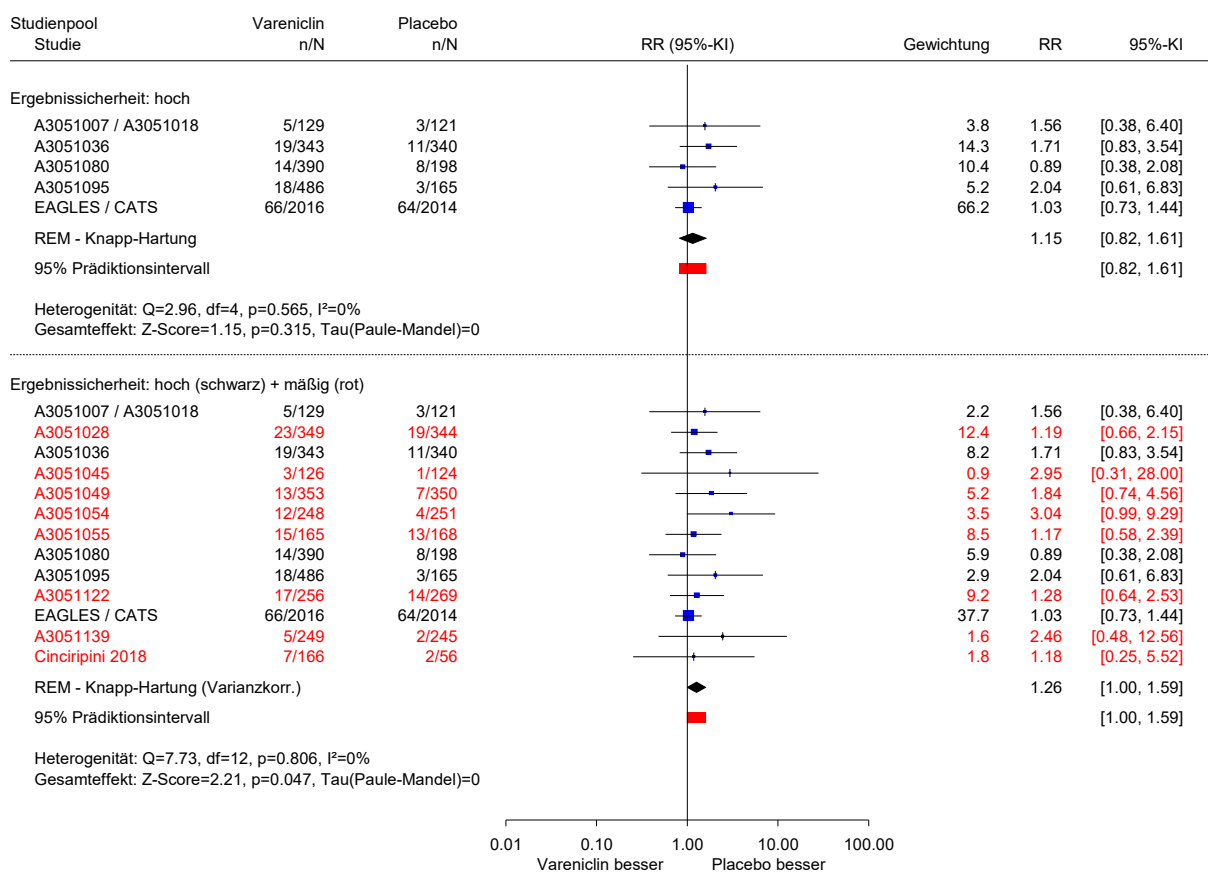


Abbildung 14: Forest Plot zum Endpunkt Mundtrockenheit – Vareniclin. Die untere Grenze des Konfidenzintervalls des gepoolten Effektschätzers aller Studien beträgt 1,003.

### A3.3.2.9 Fatigue

Tabelle 57: Ergebnisse (Vareniclin) – Fatigue (mehreseitige Tabelle)

Studie Auswertezeitraum	Vareniclin		Placebo		Vareniclin vs. Placebo				
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen	RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>		
								n	%
<b>A3051007 / A3051018</b>									
bis Woche 13	129	10 7,8	121	7 5,8	1,34	[0,53; 3,41]	0,599		
<b>A3051028</b>									
bis Woche 13	349	13 3,7	344	13 3,8	0,99	[0,46; 2,10]	> 0,999		
<b>A3051036</b>									
bis Woche 13	343	25 7,3	340	13 3,8	1,91	[0,99; 3,66]	0,049		
<b>A3051045</b>									
bis Woche 13	126	9 7,1	124	12 9,7	0,74	[0,32; 1,69]	0,532		
<b>A3051049</b>									
bis Woche 16	353	25 7,1	350	14 4,0	1,77	[0,94; 3,35]	0,076		
<b>A3051054</b>									
bis Woche 16	248	11 4,4	251	2 0,8	5,57	[1,25; 24,86]	0,011		
<b>A3051055</b>									
bis Woche 13	165	12 7,3	168	4 2,4	3,05	[1,01; 9,28]	0,038		
<b>A3051080</b>									
bis Woche 16	390	9 2,3	198	4 2,0	1,14	[0,36; 3,66]	0,879		
<b>A3051095</b>									
bis Woche 16	486	23 4,7	165	3 1,8	2,60	[0,79; 8,56]	0,109		
<b>A3051122</b>									
bis Woche 16	256	8 3,1	269	11 4,1	0,76	[0,31; 1,87]	0,600		
<b>EAGLES / CATS</b>									
bis Woche 16	2016	124 6,2	2014	83 4,1	1,49	[1,14; 1,96]	0,004		
<b>A3051139</b>									
bis Woche 16	249	13 5,2	245	6 2,4	2,13	[0,82; 5,52]	0,128		
<b>ANRS144 Inter-ACTIV</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>Ashare 2019</b>									
bis Woche 12	89	1 1,1 <sup>c</sup>	90	0 0	3,03	[0,13; 73,48]	0,368		
<b>Cinciripini 2013</b>									
bis Woche 24	86	4 4,7	106	9 8,5	0,55	[0,17; 1,72]	0,360		
<b>Cinciripini 2018</b>									
bis Woche 52	166	22 13,3	56	7 12,5	1,06	[0,48; 2,35]	0,917		
<b>DIASMOKE (Russo 2022)</b>									
bis Woche 13	150	18 12,1	150	14 9,4	1,29	[0,66; 2,49]	0,532		

Tabelle 57: Ergebnisse (Vareniclin) – Fatigue (mehreseitige Tabelle)

Studie	Vareniclin		Placebo		Vareniclin vs. Placebo		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen	RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>EVITA</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.						
<b>Niaura 2008</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.						
<b>Stein 2013</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.						

a. eigene Berechnung von Effekt (im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm mit Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen) und KI (asymptotisch)  
 b. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [308])  
 c. eigene Berechnung

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Raucherinnen und Raucher mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Raucherinnen und Raucher; RR: relatives Risiko

Vareniclin vs. Placebo  
Fatigue

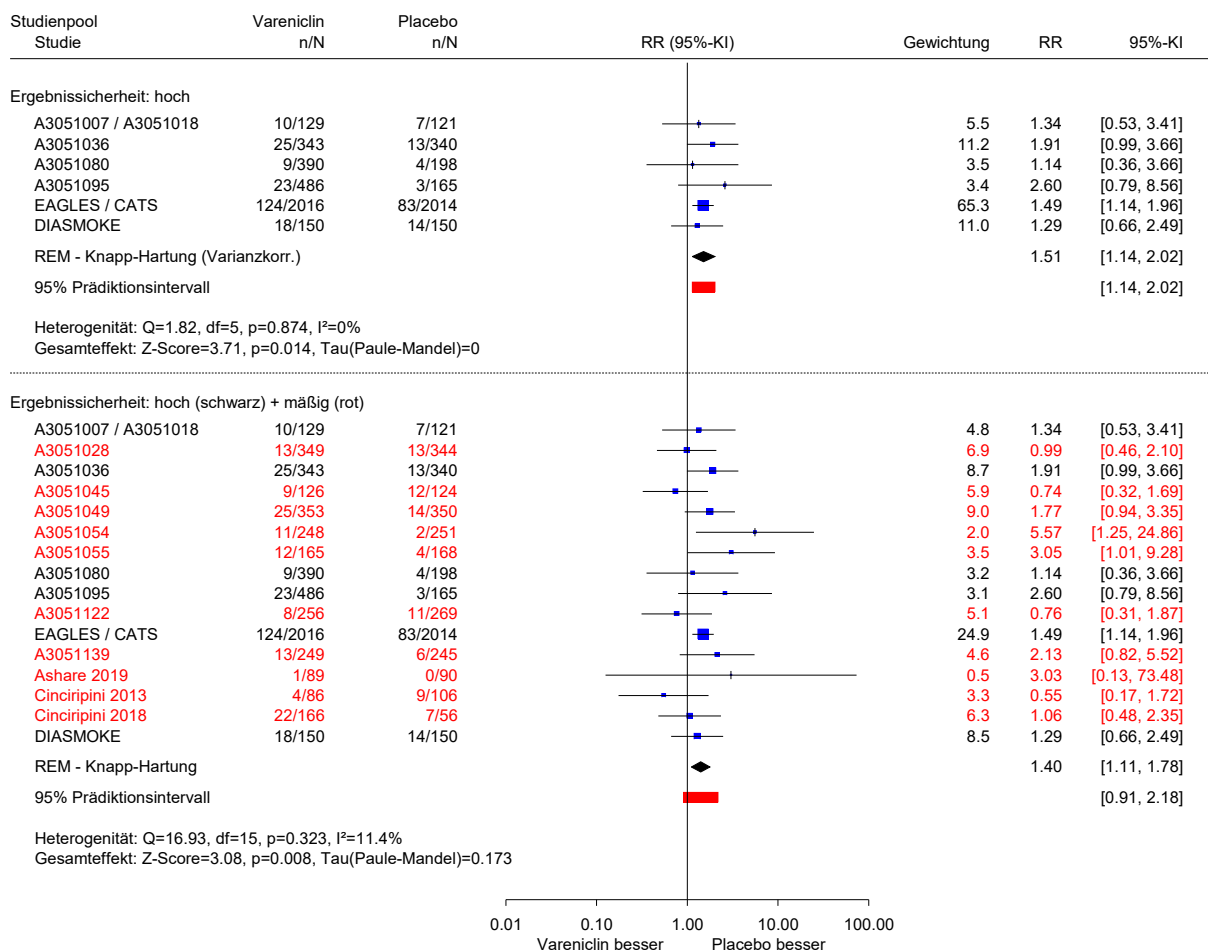


Abbildung 15: Forest Plot zum Endpunkt Fatigue – Vareniclin

### A3.3.2.10 Kopfschmerzen

Tabelle 58: Ergebnisse (Vareniclin) – Kopfschmerzen (mehreseitige Tabelle)

Studie Auswertezeitraum	Vareniclin			Placebo			Vareniclin vs. Placebo		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
		n	%		n	%			
<b>A3051007 / A3051018</b>									
bis Woche 13	129	29	22,5	121	21	17,4	1,30	[0,78; 2,14]	0,365
<b>A3051028</b>									
bis Woche 13	349	54	15,5	344	42	12,2	1,27	[0,87; 1,84]	0,248
<b>A3051036</b>									
bis Woche 13	343	44	12,8	340	43	12,6	1,01	[0,68; 1,50]	0,967
<b>A3051045</b>									
bis Woche 13	126	13	10,3	124	16	12,9	0,80	[0,40; 1,59]	0,544
<b>A3051049</b>									
bis Woche 16	353	45	12,7	350	39	11,1	1,14	[0,76; 1,71]	0,533
<b>A3051054</b>									
bis Woche 16	248	20	8,1	251	20	8,0	1,01	[0,56; 1,83]	> 0,999
<b>A3051055</b>									
bis Woche 13	165	9	5,5	168	7	4,2	1,31	[0,50; 3,43]	0,683
<b>A3051080</b>									
bis Woche 16	390	64	16,4	198	24	12,1	1,35	[0,87; 2,10]	0,180
<b>A3051095</b>									
bis Woche 16	486	55	11,3	165	20	12,1	0,93	[0,58; 1,51]	0,832
<b>A3051122</b>									
bis Woche 16	256	43	16,8	269	30	11,2	1,51	[0,98; 2,32]	0,064
<b>EAGLES / CATS</b>									
bis Woche 16	2016	245	12,2	2014	199	9,9	1,23	[1,03; 1,47]	0,023
<b>A3051139</b>									
bis Woche 16	249	26	10,4	245	24	9,8	1,07	[0,63; 1,80]	0,861
<b>ANRS144 Inter-ACTIV</b>									
Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.									
<b>Ashare 2019</b>									
bis Woche 12	89	3	3,4 <sup>c</sup>	90	1	1,1 <sup>c</sup>	3,03	[0,32; 28,61]	0,324
<b>Cinciripini 2013</b>									
bis Woche 24	86	10	11,6	106	12	11,3	1,03	[0,47; 2,26]	0,983
<b>Cinciripini 2018</b>									
bis Woche 52	166	35	21,1	56	14	25,0 <sup>c</sup>	0,84	[0,49; 1,45]	0,593
<b>DIASMOKE (Russo 2022)</b>									
bis Woche 13	150	26	17,3	150	25	16,8	1,04	[0,63; 1,71]	0,930



Tabelle 58: Ergebnisse (Vareniclin) – Kopfschmerzen (mehreseitige Tabelle)

Studie	Vareniclin		Placebo		Vareniclin vs. Placebo					
	Auswertezeitraum	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
			n	%		n	%			
<b>EVITA</b>										
bis Woche 12		151	8	5,3	151	12	8,0	0,67	[0,28; 1,58]	0,529
<b>Niaura 2008</b> Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.										
<b>Stein 2013</b> Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.										

a. eigene Berechnung von Effekt und KI (asymptotisch)  
 b. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [308])  
 c. eigene Berechnung

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Raucherinnen und Raucher mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Raucherinnen und Raucher; RR: relatives Risiko

Vareniclin vs. Placebo  
 Kopfschmerzen

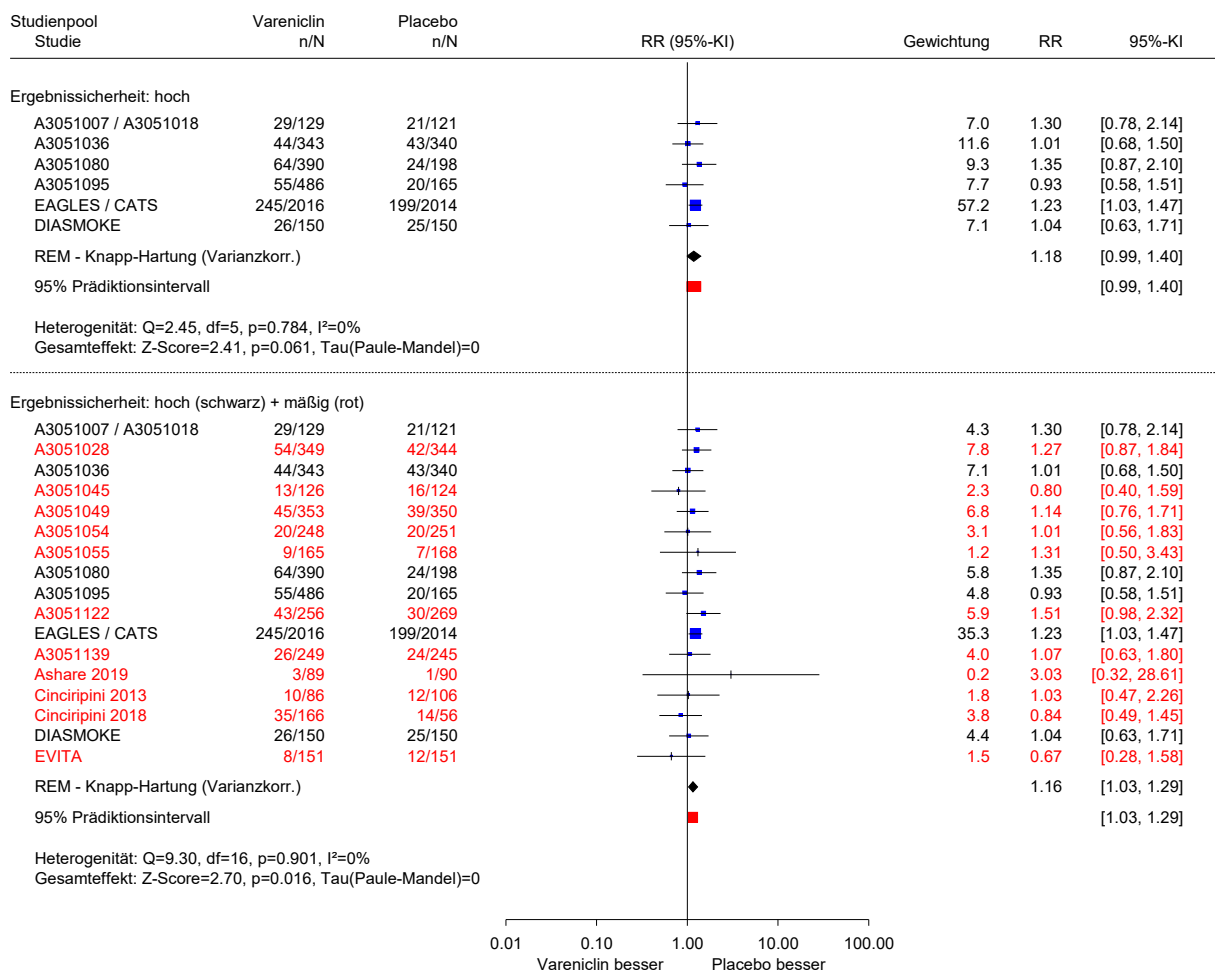


Abbildung 16: Forest Plot zum Endpunkt Kopfschmerzen – Vareniclin

### A3.3.2.11 Übelkeit

Tabelle 59: Ergebnisse (Vareniclin) – Übelkeit (mehrsseitige Tabelle)

Studie Auswertezeitraum	Vareniclin			Placebo			Vareniclin vs. Placebo		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
		n	%		n	%			
<b>A3051007 / A3051018</b>									
bis Woche 13	129	45	34,9	121	18	14,9	2,34	[1,44; 3,82]	< 0,001
<b>A3051028</b>									
bis Woche 13	349	98	28,1	344	29	8,4	3,33	[2,26; 4,90]	< 0,001
<b>A3051036</b>									
bis Woche 13	343	101	29,4	340	33	9,7	3,03	[2,11; 4,36]	< 0,001
<b>A3051045</b>									
bis Woche 13	126	55	43,7	124	14	11,3	3,87	[2,27; 6,58]	< 0,001
<b>A3051049</b>									
bis Woche 16	353	104	29,5	350	30	8,6	3,44	[2,35; 5,02]	< 0,001
<b>A3051054</b>									
bis Woche 16	248	67	27,0	251	20	8,0	3,39	[2,12; 5,41]	< 0,001
<b>A3051055</b>									
bis Woche 13	165	48	29,1	168	20	11,9	2,44	[1,52; 3,93]	< 0,001
<b>A3051080</b>									
bis Woche 16	390	103	26,4	198	16	8,1	3,27	[1,99; 5,38]	< 0,001
<b>A3051095</b>									
bis Woche 16	486	142	29,2	165	15	9,1	3,21	[1,95; 5,31]	< 0,001
<b>A3051122</b>									
bis Woche 16	256	69	27,0	269	28	10,4	2,59	[1,73; 3,88]	< 0,001
<b>EAGLES / CATS</b>									
bis Woche 16	2016	511	25,3	2014	137	6,8	3,73	[3,12; 4,45]	< 0,001
<b>A3051139</b>									
bis Woche 16	249	66	26,5	245	22	9,0	2,95	[1,88; 4,63]	< 0,001
<b>ANRS144 Inter-ACTIV</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>Ashare 2019</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>Cinciripini 2013</b>									
bis Woche 24	86	23	26,7	106	8	7,5	3,54	[1,67; 7,52]	< 0,001
<b>Cinciripini 2018</b>									
bis Woche 52	166	64	38,6	56	7	12,5	3,08	[1,50; 6,33]	< 0,001
<b>DIASMOKE (Russo 2022)</b>									
bis Woche 13	150	41	27,3	150	17	11,4	2,41	[1,44; 4,05]	< 0,001

Tabelle 59: Ergebnisse (Vareniclin) – Übelkeit (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Vareniclin		Placebo		Vareniclin vs. Placebo					
	Auswertezeitraum	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
			n	%		n	%			
<b>EVITA</b>										
bis Woche 12		151	21	13,9	151	13	8,6	1,62	[0,84; 3,11]	0,155
<b>Niaura 2008</b> Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.										
<b>Stein 2013</b> Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.										

a. eigene Berechnung von Effekt und KI (asymptotisch)  
 b. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [308])  
 KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Raucherinnen und Raucher mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Raucherinnen und Raucher; RR: relatives Risiko

Vareniclin vs. Placebo  
 Übelkeit

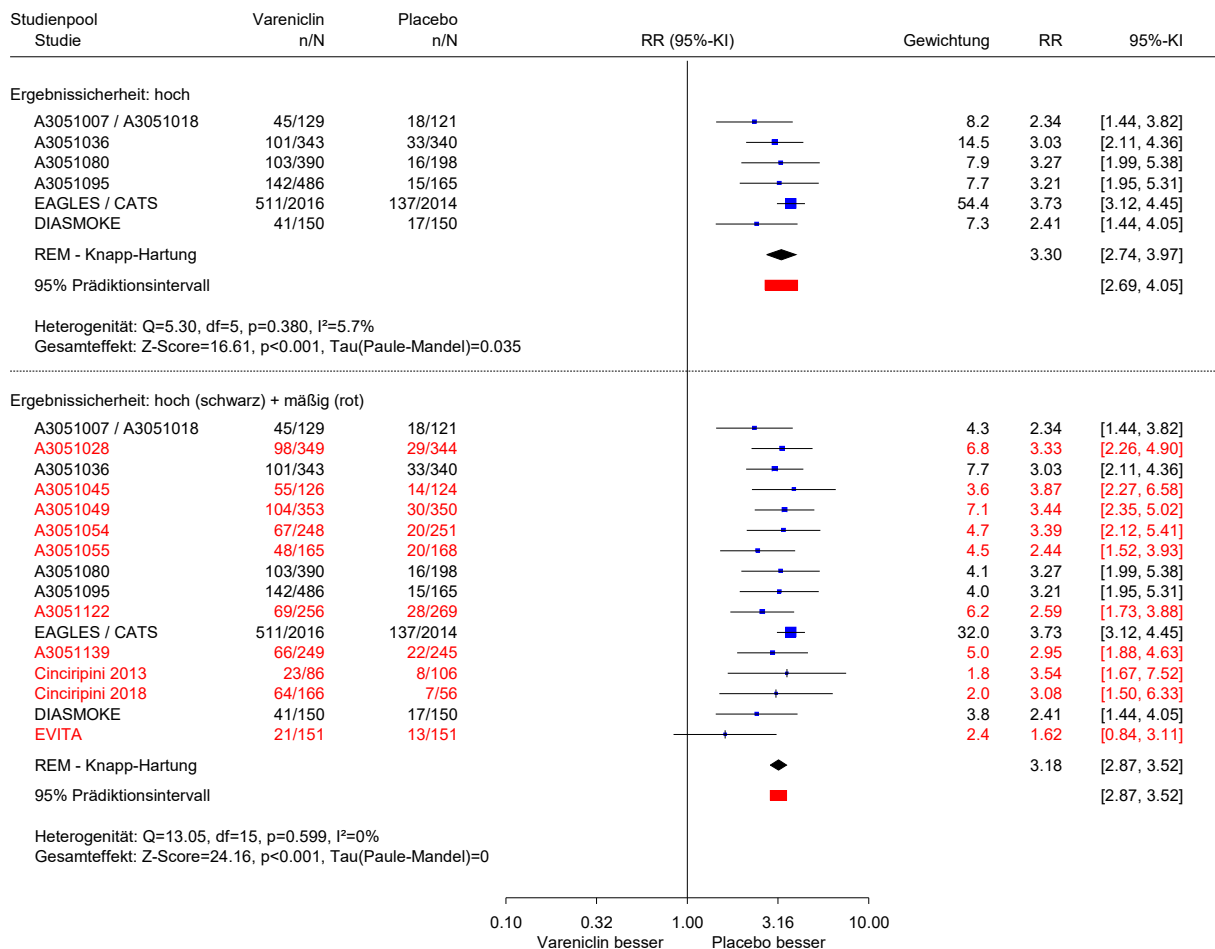


Abbildung 17: Forest Plot zum Endpunkt Übelkeit – Vareniclin

### A3.3.2.12 Juckreiz

Tabelle 60: Ergebnisse (Vareniclin) – Juckreiz (mehreseitige Tabelle)

Studie Auswertezeitraum	Vareniclin		Placebo		Vareniclin vs. Placebo		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen	RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>A3051007 / A3051018</b> bis Woche 13	129	2 1,6	121	0 0	4,69	[0,23; 96,76]	0,224
<b>A3051028</b> bis Woche 13	349	5 1,4	344	2 0,6	2,46	[0,48; 12,62]	0,289
<b>A3051036</b> bis Woche 13	343	3 0,9	340	2 0,6	1,49	[0,25; 8,84]	0,753
<b>A3051045</b> bis Woche 13	126	2 1,6	124	0 0	4,92	[0,24; 101,48]	0,211
<b>A3051049</b> bis Woche 16	353	3 0,8	350	1 0,3	2,97	[0,31; 28,46]	0,530
<b>A3051054</b> bis Woche 16	248	1 0,4	251	2 0,8	0,51	[0,05; 5,55]	0,683
<b>A3051055</b> bis Woche 13	165	1 0,6	168	1 0,6	1,02	[0,06; 16,14]	> 0,999
<b>A3051080</b> bis Woche 16	390	1 0,3	198	1 0,5	0,51	[0,03; 8,07]	0,736
<b>A3051095</b> bis Woche 16	486	3 0,6	165	1 0,6	1,02	[0,11; 9,72]	> 0,999
<b>A3051122</b> bis Woche 16	256	3 1,2	269	4 1,5	0,79	[0,18; 3,49]	0,809
<b>EAGLES / CATS</b> bis Woche 16	2016	18 0,9	2014	16 0,8	1,12	[0,57; 2,20]	0,794
<b>A3051139</b> bis Woche 16	249	1 0,4	245	0 0	2,95	[0,12; 72,11]	0,515
<b>ANRS144 Inter-ACTIV</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.						
<b>Ashare 2019</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.						
<b>Cinciripini 2013</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.						
<b>Cinciripini 2018</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.						
<b>DIASMOKE (Russo 2022)</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.						
<b>EVITA</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.						
<b>Niaura 2008</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.						
<b>Stein 2013</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.						

Tabelle 60: Ergebnisse (Vareniclin) – Juckreiz (mehreseitige Tabelle)

Studie	Vareniclin		Placebo		Vareniclin vs. Placebo			
	Auswertezeitraum	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen	RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>

a. eigene Berechnung von Effekt (im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm mit Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen) und KI (asymptotisch)  
 b. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [308])  
 KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Raucherinnen und Raucher mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Raucherinnen und Raucher; RR: relatives Risiko

Vareniclin vs. Placebo  
 Juckreiz

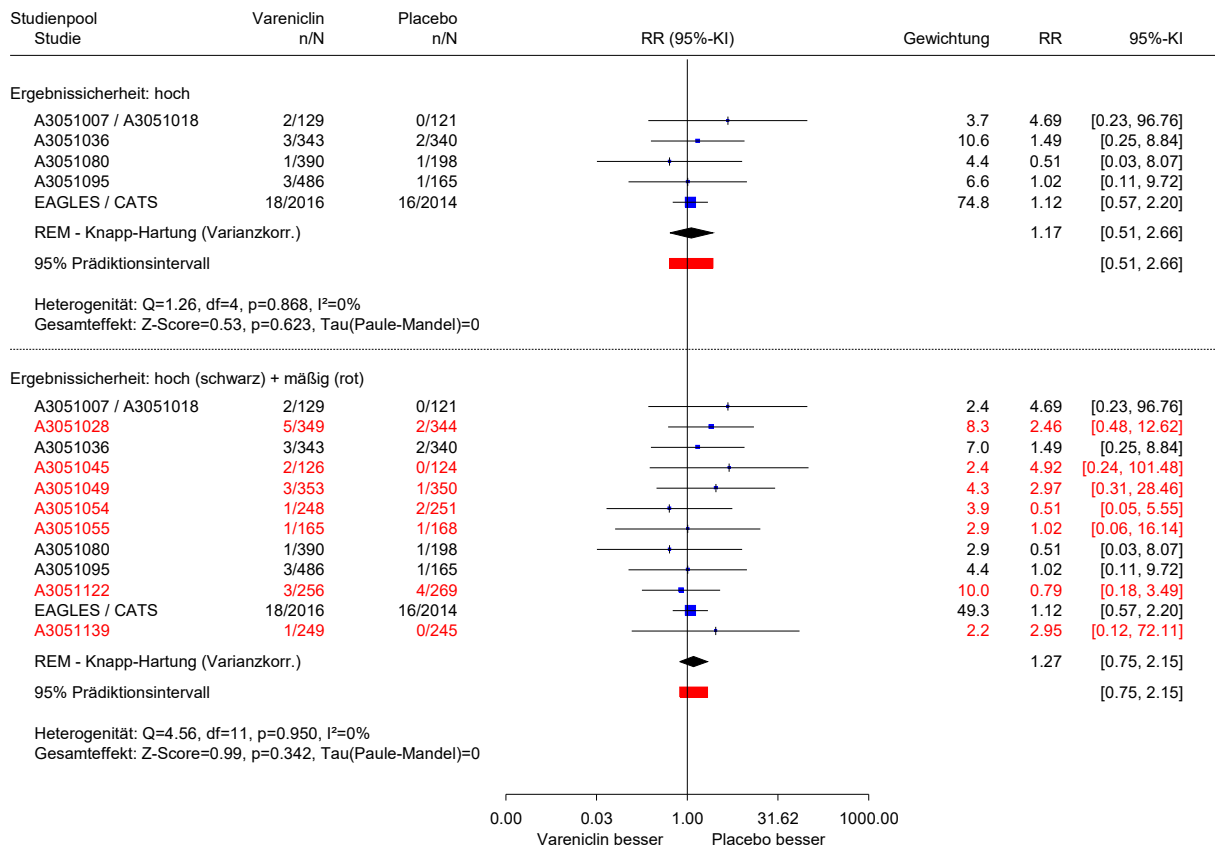


Abbildung 18: Forest Plot zum Endpunkt Juckreiz – Vareniclin

### A3.3.2.13 Hautausschlag

Tabelle 61: Ergebnisse (Vareniclin) – Hautausschlag (mehreseitige Tabelle)

Studie Auswertezeitraum	Vareniclin		Placebo		Vareniclin vs. Placebo				
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
		n	%		n	%			
<b>A3051007 / A3051018</b> bis Woche 13	129	8	6,2	121	3	2,5	2,50	[0,68; 9,21]	0,159
<b>A3051028</b> bis Woche 13	349	10	2,9	344	6	1,7	1,64	[0,60; 4,47]	0,530
<b>A3051036</b> bis Woche 13	343	6	1,7	340	6	1,8	0,99	[0,32; 3,04]	> 0,999
<b>A3051045</b> bis Woche 13	126	3	2,4	124	2	1,6	1,48	[0,25; 8,68]	0,753
<b>A3051049</b> bis Woche 16	353	4	1,1	350	4	1,1	0,99	[0,25; 3,93]	> 0,999
<b>A3051054</b> bis Woche 16	248	3	1,2	251	1	0,4	3,04	[0,32; 28,99]	0,329
<b>A3051055</b> bis Woche 13	165	3	1,8	168	3	1,8	1,02	[0,21; 4,97]	> 0,999
<b>A3051080</b> bis Woche 16	390	0	0	198	1	0,5	0,17	[0,01; 4,15]	0,169
<b>A3051095</b> bis Woche 16	486	2	0,4	165	0	0	1,70	[0,08; 35,32]	0,473
<b>A3051122</b> bis Woche 16	256	1	0,4	269	5	1,9	0,21	[0,02; 1,79]	0,130
<b>EAGLES / CATS</b> bis Woche 16	2016	24	1,2	2014	22	1,1	1,09	[0,61; 1,94]	0,840
<b>A3051139</b> bis Woche 16	249	5	2,0	245	3	1,2	1,64	[0,40; 6,79]	0,533
<b>ANRS144 Inter-ACTIV</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>Ashare 2019</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Cinciripini 2013</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Cinciripini 2018</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>DIASMOKE (Russo 2022)</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>EVITA</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Niaura 2008</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Stein 2013</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								

Tabelle 61: Ergebnisse (Vareniclin) – Hautausschlag (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Vareniclin		Placebo		Vareniclin vs. Placebo		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen	RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
a. eigene Berechnung von Effekt (im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm mit Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen) und KI (asymptotisch) b. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [308]) KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Raucherinnen und Raucher mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Raucherinnen und Raucher; RR: relatives Risiko							

Vareniclin vs. Placebo  
Hautausschlag

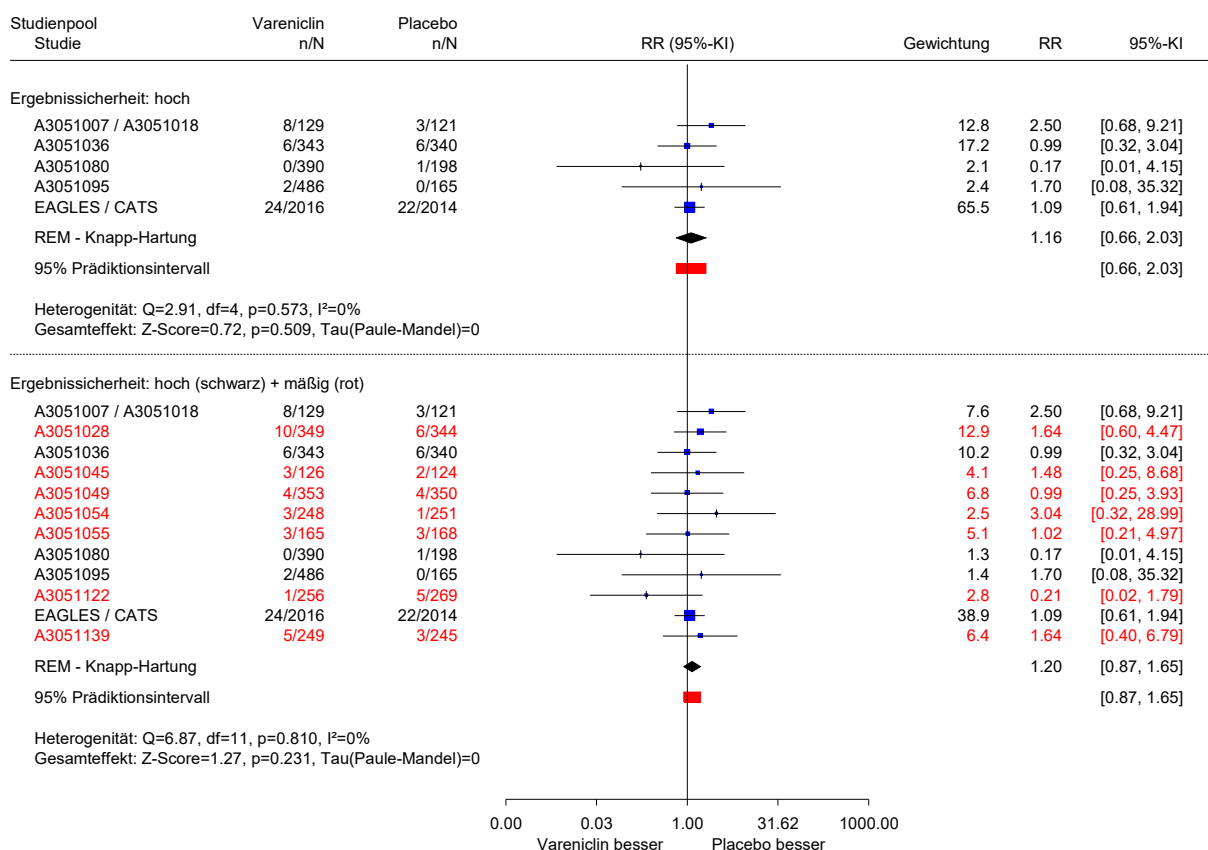


Abbildung 19: Forest Plot zum Endpunkt Hautausschlag – Vareniclin

### A3.3.3 Nicotin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung (Fragestellung 4)

#### A3.3.3.1 Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Tabelle 62: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – Nicotin (mehrseitige Tabelle)

Studie	Endpunktübergreifend	Endpunkte													
		Gesamtmortalität	Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6	Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12	SUEs	Abbruch wegen UEs	Kardiovaskuläre Nebenwirkungen	Mundtrockenheit	Fatigue	Kopfschmerzen	Übelkeit	Juckreiz	Hautausschlag	Reizungen im Mund- und Rachenraum	
94NNBT011	niedrig	– <sup>a</sup>	niedrig	niedrig	niedrig	hoch <sup>b</sup>	– <sup>c</sup>	hoch <sup>b</sup>	hoch <sup>b</sup>	hoch <sup>b</sup>	hoch <sup>b</sup>	hoch <sup>b</sup>	hoch <sup>b</sup>	– <sup>c</sup>	
94NNBT012	niedrig	– <sup>a</sup>	hoch <sup>d</sup>	hoch <sup>d</sup>	hoch <sup>d</sup>	hoch <sup>d</sup>	hoch <sup>d</sup>	hoch <sup>d</sup>	hoch <sup>d</sup>	hoch <sup>d</sup>	hoch <sup>d</sup>	hoch <sup>d</sup>	hoch <sup>d</sup>	hoch <sup>d</sup>	
96-NNIN-016	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	hoch <sup>b</sup>	– <sup>c</sup>	hoch <sup>b</sup>	hoch <sup>b</sup>	hoch <sup>b</sup>	hoch <sup>b</sup>	hoch <sup>b</sup>	hoch <sup>b</sup>	hoch <sup>b</sup>	
980-CHC-1013-028	niedrig	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	– <sup>c</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	
980-CHC-9021-013	niedrig	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>d</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	– <sup>c</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	
98-NNCG-014	niedrig	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>d</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	– <sup>c</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	
98-NNCG-017	niedrig	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	
98-NNIN-027	niedrig	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	– <sup>c</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	
EAGLES / CATS	niedrig	hoch <sup>e</sup>	niedrig	hoch <sup>e</sup>	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	
A6431111	niedrig	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>d</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>d</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	
NICLIB-9142-001	niedrig	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	– <sup>a</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	
NICTDP3038	niedrig	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	– <sup>a</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	– <sup>c</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	
T89NT01	hoch <sup>f</sup>	– <sup>a</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	– <sup>g</sup>	hoch <sup>f</sup>	– <sup>a</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	
T89NT07	hoch <sup>f</sup>	– <sup>a</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	– <sup>g</sup>	hoch <sup>f</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	
T90NI01	hoch <sup>f</sup>	– <sup>a</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	– <sup>c</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	



Tabelle 62: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – Nicotin (mehreseitige Tabelle)

Studie	Endpunktübergreifend	Endpunkte													
		Gesamtmortalität	Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6	Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12	SUEs	Abbruch wegen UEs	Kardiovaskuläre Nebenwirkungen	Mundtrockenheit	Fatigue	Kopfschmerzen	Übelkeit	Juckreiz	Hautausschlag	Reizungen im Mund- und Rachenraum	
T90NI02	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	– <sup>c</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	
T90NI03	hoch <sup>f</sup>	– <sup>a</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	– <sup>c</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	
T91NI04	niedrig	– <sup>a</sup>	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	niedrig	
T91NT08	niedrig	– <sup>a</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	
T92NNIN002	niedrig	– <sup>a</sup>	niedrig	niedrig	niedrig	hoch <sup>b</sup>	– <sup>c</sup>	hoch <sup>b</sup>	hoch <sup>b</sup>	hoch <sup>b</sup>	hoch <sup>b</sup>	hoch <sup>b</sup>	hoch <sup>b</sup>	hoch <sup>b</sup>	
T92NNIN003	hoch <sup>f</sup>	– <sup>a</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	– <sup>c</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	
T93NNPA004	niedrig	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	
CHN-Nicotine Mint Lozenge-002	niedrig	niedrig	niedrig	– <sup>a</sup>	niedrig	hoch <sup>b</sup>	– <sup>c</sup>	hoch <sup>b</sup>	hoch <sup>b</sup>	hoch <sup>b</sup>	hoch <sup>b</sup>	hoch <sup>b</sup>	hoch <sup>b</sup>	hoch <sup>b</sup>	
S1420015	niedrig	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	– <sup>a</sup>	niedrig	hoch <sup>e</sup>	niedrig	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>e</sup>	
Abdelghany 2022	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	– <sup>a</sup>	hoch <sup>f</sup>	– <sup>a</sup>	hoch <sup>f</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	
Bolliger 2000	hoch <sup>f</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	hoch <sup>f</sup>	– <sup>c</sup>	hoch <sup>f</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	hoch <sup>f</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	hoch <sup>f</sup>	
Daughotn 1998	hoch <sup>f</sup>	– <sup>a</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	
Garvey 2000	hoch <sup>f</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	hoch <sup>f</sup>	– <sup>a</sup>	hoch <sup>f</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	
Gourlay 1995	hoch <sup>f</sup>	– <sup>a</sup>	hoch <sup>f</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	
Harackiewicz 1988	hoch <sup>f</sup>	– <sup>a</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	

Tabelle 62: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – Nicotin (mehreseitige Tabelle)

Studie	Endpunktübergreifend	Endpunkte												
		Gesamtmortalität	Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6	Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12	SUEs	Abbruch wegen UEs	Kardiovaskuläre Nebenwirkungen	Mundtrockenheit	Fatigue	Kopfschmerzen	Übelkeit	Juckreiz	Hautausschlag	Reizungen im Mund- und Rachenraum
Hjalmarson 1984	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	– <sup>a</sup>	hoch <sup>f</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	hoch <sup>f</sup>
Hughes 1989	hoch <sup>f</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	hoch <sup>f</sup>	– <sup>a</sup>	hoch <sup>f</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	hoch <sup>f</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>
Hughes 1990	hoch <sup>f</sup>	– <sup>a</sup>	hoch <sup>f</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>
Hughes 2003	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	– <sup>a</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>
Jensen 1990	hoch <sup>f</sup>	– <sup>a</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>c</sup>
Jorenby 1999	hoch <sup>f</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>c</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	– <sup>a</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>
Joseph 1996	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>
Pirie 1992	hoch <sup>f</sup>	– <sup>a</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>
Prapavessis 2007	hoch <sup>f</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	hoch <sup>f</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>
Shiffman 2002	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>
Stein 2013	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	– <sup>a</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	hoch <sup>f</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>a</sup>
Tonnesen 2012	niedrig	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>d</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>d</sup>	hoch <sup>d</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>c</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>c</sup>
Wong 1999	niedrig	– <sup>a</sup>	hoch <sup>d</sup>	– <sup>a</sup>	hoch <sup>d</sup>	hoch <sup>e</sup>	hoch <sup>d</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>	– <sup>a</sup>

Tabelle 62: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – Nicotin (mehreseitige Tabelle)

Studie	Endpunktübergreifend	Endpunkte													
		Gesamtmortalität	Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6	Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12	SUEs	Abbruch wegen UEs	Kardiovaskuläre Nebenwirkungen	Mundtrockenheit	Fatigue	Kopfschmerzen	Übelkeit	Juckreiz	Hautausschlag	Reizungen im Mund- und Rachenraum	
<p>a. Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben) / Der Endpunkt wurde nicht erhoben.</p> <p>b. Verblindung unklar / unzureichend beschrieben bei subjektiver Endpunkterhebung</p> <p>c. Daten berichtet, aber für die Nutzenbewertung nicht geeignet (zur Begründung siehe Abschnitt 4.5.2)</p> <p>d. Studienabbrecher nicht berichtet / unklar, ob Anzahl Studienabbrecher zum Erhebungszeitpunkt &lt; 30 %</p> <p>e. Anzahl Studienabbrecher zum Erhebungszeitpunkt insgesamt &gt; 30 % oder Differenz zwischen den Gruppen &gt; 15 %</p> <p>f. Randomisierung/Allocation Concealment unklar</p> <p>g. Daten wurden trotz geplanter Erhebung nicht berichtet.</p> <p>SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>															

**A3.3.3.2 Gesamtmortalität**

Tabelle 63: Ergebnisse (Nicotin) – Gesamtmortalität (mehreseitige Tabelle)

Studie Auswertungszeitraum	Nicotin		Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie				Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen	RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>		
	n	%	n	%					
<b>94NNBT011</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>94NNBT012</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>96-NNIN-016</b> bis Woche 104	200 <sup>c</sup>	1	0,5 <sup>d</sup>	200 <sup>c</sup>	1	0,5 <sup>d</sup>	1,00	[0,06; 15,88]	> 0,999
<b>980-CHC-1013-028</b> bis Woche 57	184 <sup>c</sup>	0	0	180 <sup>c</sup>	0	0	–	–	> 0,999
<b>980-CHC-9021-013 (STR und LTR)</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>98-NNCG-014 (2 mg und 4 mg)</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>98-NNCG-017 (2 mg und 4 mg)</b> bis Woche 65	218 <sup>c</sup>	0	0	218 <sup>c</sup>	2	0,9 <sup>d</sup>	0,20	[0,01; 4,14]	0,212
<b>98-NNIN-027</b> bis Woche 65	215 <sup>c</sup>	0	0	214 <sup>c</sup>	0	0	–	–	> 0,999
<b>EAGLES / CATS</b> bis Woche 52	2022	3	0,1 <sup>d</sup>	2014	4	0,2 <sup>d</sup>	0,75	[0,17; 3,33]	0,770
<b>A6431111</b> bis Woche 52	318	1	0,3 <sup>d</sup>	161	0	0	1,52	[0,06; 37,19]	0,572
<b>NICLIB-9142-001</b> bis Woche 26									
2 mg	106 <sup>c</sup>	0	0	48 <sup>c</sup>	0	0	–	–	> 0,999
4 mg	86 <sup>c</sup>	0	0				–	–	> 0,999
<b>NICTDP3038</b> bis Woche 26	597	2	0,3	601	4	0,7	0,50	[0,09; 2,74]	0,533
<b>T89NT01</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>T89NT07</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>T90NI01</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>T90NI02</b> bis Woche 52	129 <sup>c</sup>	1	0,8 <sup>d</sup>	113 <sup>c</sup>	0	0	2,63	[0,11; 63,94]	0,516
<b>T90NI03</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								

Tabelle 63: Ergebnisse (Nicotin) – Gesamtmortalität (mehreseitige Tabelle)

Studie Auswertungszeitraum	Nicotin			Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie			Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
		n	%		n	%			
<b>T91NI04</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>T91NT08</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>T92NNIN002</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>T92NNIN003</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>T93NNPA004</b> bis Woche 26									
15 mg (12 Wochen)	716 <sup>c</sup>	1 <sup>d</sup>	0,1 <sup>d</sup>				2,99	[0,12; 73,31]	0,516
15 mg (26 Wochen)	715 <sup>c</sup>	2 <sup>d</sup>	0,1 <sup>d</sup>	714 <sup>c</sup>	0	0	4,99	[0,24; 103,82]	0,212
25 mg (12 Wochen)	715 <sup>c</sup>	0	0				–	–	> 0,999
25 mg (26 Wochen)	715 <sup>c</sup>	1 <sup>d</sup>	0,1 <sup>d</sup>				3,00	[0,12; 73,42]	0,530
<b>CHN-Nicotine Mint Lozenge-002</b> bis Woche 52									
2 mg	241	0	0	242	0	0	–	–	> 0,999
4 mg	119	0	0	118	0	0	–	–	> 0,999
<b>S1420015</b> bis Woche 24									
2 mg	819 <sup>c</sup>	0	0	817 <sup>c</sup>	1	0,1 <sup>d</sup>	0,33	[0,01; 8,15]	0,371
4 mg	830 <sup>c</sup>	0	0	831 <sup>c</sup>	1	0,1 <sup>d</sup>	0,33	[0,01; 8,18]	0,530
<b>Abdelghany 2022</b> bis Woche 26	25 <sup>c</sup>	0	0	25 <sup>c</sup>	0	0	–	–	> 0,999
<b>Bolliger 2000</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Daughton 1998</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Garvey 2000</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Gourlay 1995</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Harackiewicz 1988</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Hjalmarson 1984</b> bis Woche 52	106	0	0	100	1	1,0 <sup>d</sup>	0,31	[0,01; 7,63]	0,365
<b>Hughes 1989</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Hughes 1990</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Hughes 2003</b> bis Woche 26	61	0	0	54	0	0	–	–	> 0,999

Tabelle 63: Ergebnisse (Nicotin) – Gesamtmortalität (mehreseitige Tabelle)

Studie Auswertungszeitraum	Nicotin			Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie			Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
		n	%		n	%			
<b>Jensen 1990</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Jorenby 1999</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Joseph 1996</b> bis Woche 24	294	1	0,3 <sup>d</sup>	290	6	2,1 <sup>d</sup>	0,16	[0,02; 1,36]	0,057
<b>Pirie 1992</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Prapavessis 2007</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Shiffman 2002</b> bis Woche 26									
2 mg	459	0	0	458	0	0	–	–	> 0,999
4 mg	450	0	0	451	3	0,7 <sup>d</sup>	0,14	[0,01; 2,76]	0,097
<b>Stein 2013</b> bis Woche 24	104	1	1,0 <sup>d</sup>	33	2	6,1 <sup>d</sup>	0,16	[0,01; 1,69]	0,117
<b>Tonnesen 2012</b> bis Woche 52	318	1	0,3	161	0	0	1,52	[0,06; 37,19]	0,572
<b>Wong</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
a. eigene Berechnung von Effekt (im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm mit Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen) und KI (asymptotisch)									
b. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [308])									
c. Anzahl randomisierter Raucherinnen und Raucher									
d. eigene Berechnung									
KI: Konfidenzintervall; LTR: long-term smoking reduction; n: Anzahl Raucherinnen und Raucher mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Raucherinnen und Raucher; RR: relatives Risiko; STR: short-term smoking reduction									

Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie  
Gesamtmortalität

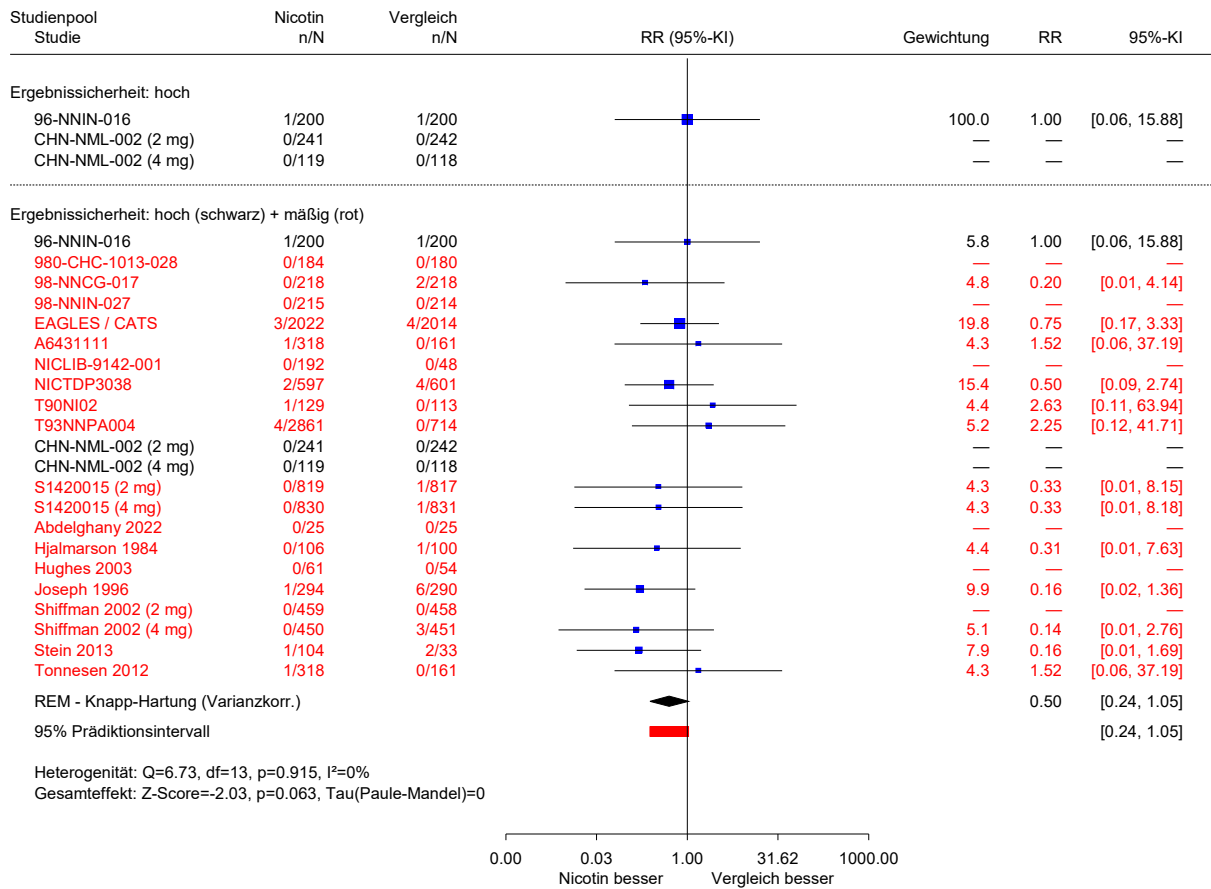


Abbildung 20: Forest Plot zum Endpunkt Gesamtmortalität – Nicotin

**A3.3.3 Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6**

Tabelle 64: Ergebnisse (Nicotin) – dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6 (mehrsseitige Tabelle)

Studie Auswertungszeitraum	Nicotin		Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie			Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie			
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
		n	%		n	%			
<b>94NNBT011</b>									
Woche 2 bis 26	123	41	33,3 <sup>c</sup>	124	22	17,7 <sup>c</sup>	1,88	[1,19; 2,96]	0,005
<b>94NNBT012</b>									
Woche 2 bis 26	120	24	20,0 <sup>c</sup>	121	13	10,7 <sup>c</sup>	1,86	[1,00; 3,48]	0,053
<b>96-NNIN-016</b>									
Woche 6 bis 26	200	4	2,0	200	1	0,5	4,00	[0,45; 35,47]	0,246
<b>980-CHC-1013-028</b>									
Woche 6 bis 26	184	5	2,7	180	0	0	10,76	[0,60; 193,22]	0,026
<b>980-CHC-9021-013</b>									
Woche 2 bis 26									
Short term reduction	96	8	8,3	96	4	4,2	2,00	[0,62; 6,42]	0,252
Long term reduction	97	2	2,1	96	0	0	4,95	[0,24; 101,75]	0,211
<b>98-NNCG-014 (2 mg und 4 mg)</b>									
Woche 6 bis 26	205	8	3,9	206	0	0	17,08	[0,99; 294,03]	0,004
<b>98-NNCG-017 (2 mg und 4 mg)</b>									
Woche 6 bis 26	218	2	0,9	218	1	0,5	2,00	[0,18; 21,89]	0,683
<b>98-NNIN-027</b>									
Woche 6 bis 26	215	3	1,4	214	0	0	6,97	[0,36; 134,08]	0,096
<b>EAGLES / CATS</b>									
Woche 9 bis 24	2038	320	15,7	2035	191	9,4	1,67	[1,41; 1,98]	< 0,001
<b>A6431111</b>									
Woche 2 bis 24	318	50	15,7	161	11	6,8	2,30	[1,23; 4,30]	0,006
<b>NICLIB-9142-001 (2 mg + 4 mg)</b>									
Woche 2 bis 26	201	83 <sup>c</sup>	41,3 <sup>c</sup>	50	11 <sup>c</sup>	22,0 <sup>c</sup>	1,88	[1,09; 3,24]	0,016
<b>NICTDP3038</b>									
Woche 2 bis 26	597	20	3,4	601	7	1,2	2,88	[1,23; 6,75]	0,011
<b>T89NT01</b>									
Woche 0 bis 26	145	25	17,2 <sup>c</sup>	144	3	2,1 <sup>c</sup>	8,28	[2,56; 26,80]	< 0,001



Tabelle 64: Ergebnisse (Nicotin) – dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6 (mehreseitige Tabelle)

Studie Auswertungszeitraum	Nicotin		Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie			Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie			
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
		n	%		n	%			
<b>T89NT07</b>									
Woche 0 bis 26	113	33 <sup>c</sup>	29	107	12 <sup>c</sup>	11	2,60	[1,42; 4,77]	< 0,001
<b>T90NI01</b>									
Woche 0 bis 26	112	15	13,4 <sup>c</sup>	111	21	18,9 <sup>c</sup>	0,71	[0,39; 1,30]	0,285
<b>T90NI02</b>									
Woche 0 bis 26	129	17	13,2 <sup>c</sup>	113	15	13,3 <sup>c</sup>	0,99	[0,52; 1,90]	0,999
<b>T90NI03</b>									
Woche 0 bis 26	145	25	17,2 <sup>c</sup>	142	11	7,7 <sup>c</sup>	2,23	[1,14; 4,35]	0,015
<b>T91NI04</b>									
Woche 0 bis 26	123	39	31,7	124	20	16,1	1,97	[1,22; 3,17]	0,004
<b>T91NT08</b>									
Woche 1 bis 24									
transdermales Pflaster + Kaugummi	149	41 <sup>c</sup>	27,5				1,88	[1,02; 3,44]	0,036
transdermales Pflaster	150	23 <sup>c</sup>	15,3	75	11	14,7	1,05	[0,54; 2,03]	0,938
<b>T92NNIN002</b>									
Woche 0 bis 26	111	15	13,5	111	5	4,5	3,00	[1,13; 7,97]	0,020
<b>T92NNIN003</b>									
Woche 0 bis 26	112	20	17,9	111	12	10,8	1,65	[0,85; 3,21]	0,141
<b>T93NNPA004</b>									
Woche 0 bis 26									
15 mg (12 Wochen)	716	110	15,4				1,26	[0,97; 1,64]	0,086
15 mg (26 Wochen)	715	132	18,5	714	87	12,2	1,52	[1,18; 1,95]	0,001
25 mg (12 Wochen)	715	150	21,0				1,72	[1,35; 2,20]	< 0,001
25 mg (26 Wochen)	715	140	19,6				1,61	[1,26; 2,06]	< 0,001
<b>CHN-Nicotine Mint Lozeng-002</b>									
Woche 2 bis 24									
2 mg	241	31	12,9	242	32	13,2	0,97	[0,61; 1,54]	0,939
4 mg	120	23	19,2	119	12	10,1	1,90	[0,99; 3,64]	0,052

Tabelle 64: Ergebnisse (Nicotin) – dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6 (mehrsseitige Tabelle)

Studie Auswertungszeitraum	Nicotin			Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie			Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
		n	%		n	%			
<b>S1420015</b>									
individuell ab Woche 0-4 bis Woche 24									
2 mg + 4 mg	1649	97	5,9	1648	35	2,1	2,77	[1,89; 4,05]	< 0,001
2 mg	819	46	5,6	817	26	3,2	1,76	[1,10; 2,83]	0,017
4 mg	830	51	6,1	831	9	1,1	5,67	[2,81; 11,45]	< 0,001
<b>Abdelghany 2022</b>									
24 Wochen	25	2	8,0	25	3	12,0	0,67	[0,12; 3,65]	0,749
<b>Bolliger 2000</b> Für die Studie wurden keine Daten berichtet.									
<b>Daughton 1998</b>									
Woche 2 bis 26	184	34	18,5	185	19	10,3	1,80	[1,07; 3,04]	0,026
<b>Garvey 2000</b> Für die Studie wurden keine Daten berichtet.									
<b>Gourlay 1995</b>									
26 Wochen	314	5	1,6	315	4	1,3	1,25	[0,34; 4,63]	0,804
<b>Harackiewicz 1988</b>									
Woche 13 bis 26	99	14 <sup>c</sup>	14	52	9 <sup>c</sup>	17	0,82	[0,38; 1,76]	0,630
<b>Hjalmarson 1984</b>									
Woche 0 bis 26	106	39 <sup>c</sup>	37	100	20 <sup>c</sup>	20	1,84	[1,16; 2,93]	0,008
<b>Hughes 1989</b> Für die Studie wurden keine Daten berichtet.									
<b>Hughes 1990</b>									
Woche 0 bis 24									
2 mg	20	8	40,0	19	5	26,3 <sup>c</sup>	1,52	[0,60; 3,83]	0,527
4 mg	19	5	26,3 <sup>c</sup>				1,00	[0,35; 2,90]	> 0,999
<b>Hughes 2003</b>									
Woche 2 bis 26	61	15 <sup>c</sup>	24	54	3 <sup>c</sup>	6	4,43	[1,35; 14,47]	0,006
<b>Jensen 1990</b>									
Woche 0 bis 26	211	89 <sup>c</sup>	42,2	82	29 <sup>c</sup>	35,4	1,19	[0,86; 1,66]	0,325
<b>Jorenby 1999</b> Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.									
<b>Joseph 1996</b>									
Woche ≤ 6 bis 24	294	41 <sup>c</sup>	14	290	32 <sup>c</sup>	11	1,26	[0,82; 1,95]	0,301

Tabelle 64: Ergebnisse (Nicotin) – dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6 (mehreseitige Tabelle)

Studie Auswertungszeitraum	Nicotin		Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie			Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie			
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>	
				n	%				n
<b>Pirie 1992</b>									
Woche 4 bis 26									
in Kombination mit FFS	108	41 <sup>c</sup> 38,0	103	17 <sup>c</sup> 16,5	2,30	[1,40; 3,78]	< 0,001		
in Kombination mit FFS + verhaltens- bezogenes Gewichtskontroll- programm	98	23 <sup>c</sup> 23,5	108	32 <sup>c</sup> 29,6	0,79	[0,50; 1,26]	0,362		
<b>Prapavessis 2007</b> Für die Studie wurden keine Daten berichtet.									
<b>Shiffman 2002</b>									
Woche 2 bis 24									
2 mg	459	111 <sup>c</sup> 24,2	458	66 <sup>c</sup> 14,4	1,68	[1,27; 2,21]	< 0,001		
4 mg	450	106 <sup>c</sup> 23,6	451	46 <sup>c</sup> 10,2	2,31	[1,68; 3,18]	< 0,001		
<b>Stein 2013</b>									
Woche 2 bis 26	137	2 1,5	45	0 0	1,67	[0,08; 34,08]	0,554		
<b>Tonnesen 2012</b>									
Woche 2 bis 24	318	50 15,7	161	11 6,8	2,30	[1,23; 4,30]	0,006		
<b>Wong</b>									
Woche 0 bis 24	25	7 <sup>c</sup> 28	26	2 <sup>c</sup> 8	3,64	[0,83; 15,87]	0,066		
a. eigene Berechnung von Effekt (im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm mit Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen) und KI (asymptotisch)									
b. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [308])									
c. eigene Berechnung									
FFS: American Lung Association's Freedom from Smoking clinic program; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Raucherinnen und Raucher mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Raucherinnen und Raucher; RR: relatives Risiko									

Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie  
Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6

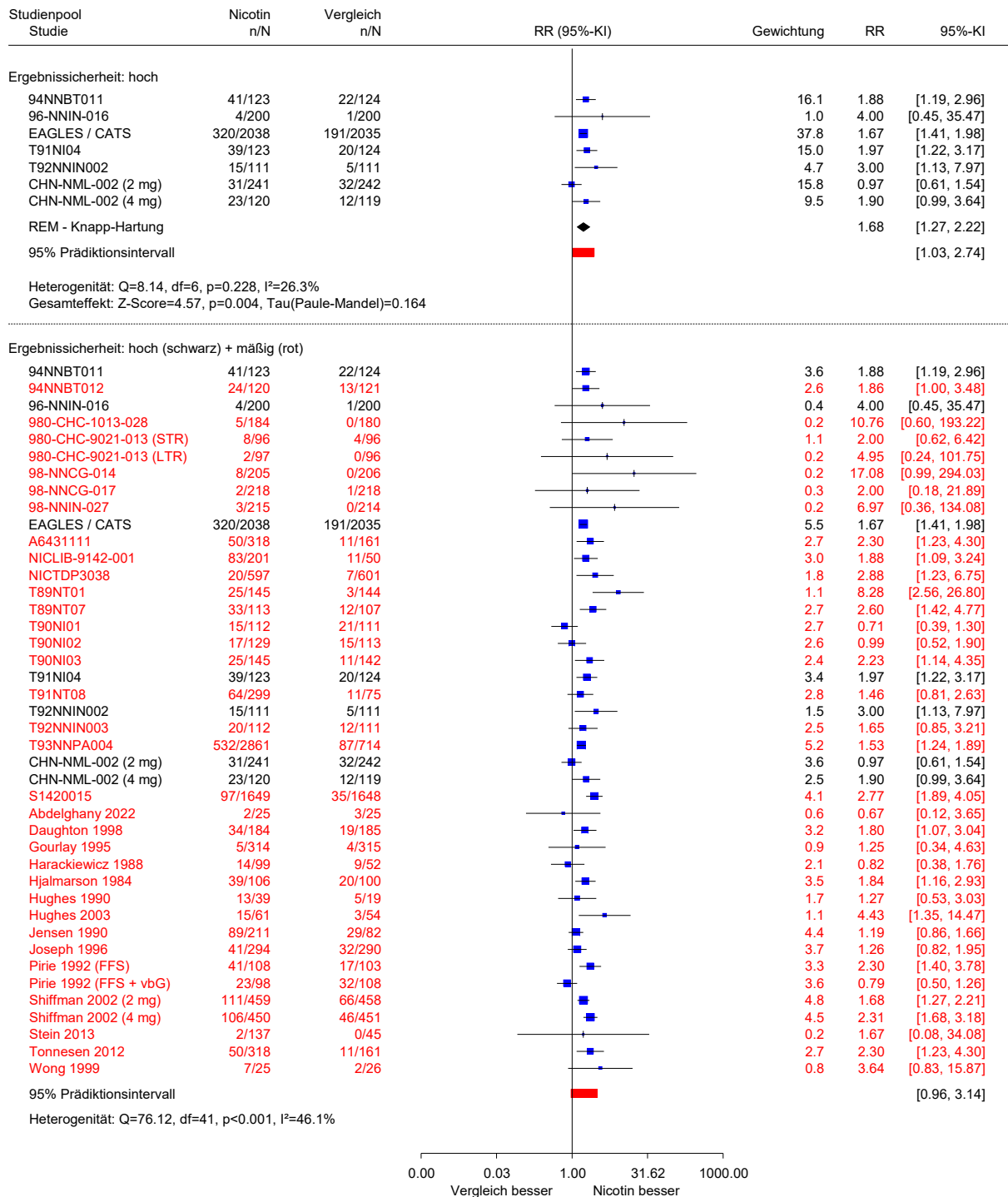


Abbildung 21: Forest Plot zum Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6 – Nicotin

**A3.3.3.4 Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12**

Tabelle 65: Ergebnisse (Nicotin) – dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12 (mehrseitige Tabelle)

Studie Auswertungszeitraum	Nicotin		Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie		Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie				
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
		n	%		n	%			
<b>94NNBT011</b>									
Woche 2 bis 52	123	28	22,8 <sup>c</sup>	124	19	15,3 <sup>c</sup>	1,49	[0,88; 2,52]	0,141
<b>94NNBT012</b>									
Woche 2 bis 52	120	20	16,7 <sup>c</sup>	121	12	9,9 <sup>c</sup>	1,68	[0,86; 3,28]	0,127
<b>96-NNIN-016</b>									
Woche 6 bis 52	200	4	2,0	200	1	0,5	4,00	[0,45; 35,47]	0,246
<b>980-CHC-1013-028</b>									
Woche 6 bis 52	184	2	1,1	180	0	0,0	4,89	[0,24; 101,19]	0,211
<b>980-CHC-9021-013</b>									
Woche 2 bis 52									
Short term reduction	96	5	5,2	96	4	4,2	1,25	[0,35; 4,51]	0,819
Long term reduction	97	2	2,1	96	0	0,0	4,95	[0,24; 101,75]	0,211
<b>98-NNCG-014 (2 mg und 4 mg)</b>									
Woche 6 bis 52	205	6	2,9	206	0	0,0	13,06	[0,74; 230,39]	0,014
<b>98-NNCG-017 (2 mg und 4 mg)</b>									
Woche 6 bis 52	218	1	0,5	218	1	0,5	1,00	[0,06; 15,89]	> 0,999
<b>98-NNIN-027</b>									
Woche 6 bis 52	215	2	0,9	214	0	0,0	4,98	[0,24; 103,06]	0,212
<b>EAGLES / CATS</b>									
Woche 9 bis 52	2038	196	9,6	2035	117	5,7	1,67	[1,34; 2,09]	< 0,001
<b>A6431111</b>									
Woche 2 bis 52	318	44	13,8	161	9	5,6	2,48	[1,24; 4,94]	0,007
<b>NICLIB-9142-001</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>NICTDP3038</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>T89NT01</b>									
Woche 0 bis 52	145	16	11,0 <sup>c</sup>	144	3	2,1 <sup>c</sup>	5,30	[1,58; 17,79]	0,002
<b>T89NT07</b>									
Woche 0 bis 52	113	26 <sup>c</sup>	23	107	9 <sup>c</sup>	8	2,74	[1,34; 5,57]	0,003
<b>T90NI01</b>									
Woche 0 bis 52	112	12	10,7 <sup>c</sup>	111	19	17,1 <sup>c</sup>	0,63	[0,32; 1,23]	0,211

Tabelle 65: Ergebnisse (Nicotin) – dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12 (mehrseitige Tabelle)

Studie Auswertungszeitraum	Nicotin		Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie			Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie			
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
		n	%		n	%			
<b>T90NI02</b>									
Woche 0 bis 52	129	14	10,9 <sup>c</sup>	113	14	12,4 <sup>c</sup>	0,88	[0,44; 1,76]	0,721
<b>T90NI03</b>									
Woche 0 bis 52	145	22	15,2 <sup>c</sup>	142	8	5,6 <sup>c</sup>	2,69	[1,24; 5,85]	0,009
<b>T91NI04</b>									
Woche 0 bis 52	123	33	26,8	124	20	16,1	1,66	[1,01; 2,73]	0,042
<b>T91NT08</b>									
Woche 1 bis 52									
transdermales Pflaster + Kaugummi	149	27 <sup>c</sup>	18,1				1,36	[0,70; 2,66]	0,407
transdermales Pflaster	150	19 <sup>c</sup>	12,7	75	10 <sup>c</sup>	13,3	0,95	[0,47; 1,94]	0,933
<b>T92NNIN002</b>									
Woche 0 bis 52	111	9	8,11	111	5	4,5	1,80	[0,62; 5,20]	0,290
<b>T92NNIN003</b>									
Woche 0 bis 52	112	15	13,4	111	11	9,9	1,35	[0,65; 2,81]	0,532
<b>T93NNPA004</b>									
Woche 0 bis 52									
15 mg (12 Wochen)	716	84	11,7				1,18	[0,88; 1,59]	0,290
15 mg (26 Wochen)	715	98	13,7				1,38	[1,03; 1,84]	0,029
25 mg (12 Wochen)	715	114	15,9	714	71	9,9	1,60	[1,21; 2,12]	< 0,001
25 mg (26 Wochen)	715	110	15,4				1,55	[1,17; 2,05]	0,002
<b>CHN-Nicotine Mint Lozenge-002</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>S1420015</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Abdelghany 2022</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Bolliger 2000</b>									
Woche 6 bis 24	200	4	2,0 <sup>c</sup>	200	1	0,5 <sup>c</sup>	4,00	[0,45; 35,47]	0,246
<b>Daughton 1998</b>									
Woche 2 bis 52	184	27	14,7	185	16	8,7	1,70	[0,95; 3,04]	0,077

Tabelle 65: Ergebnisse (Nicotin) – dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12 (mehrseitige Tabelle)

Studie Auswertungszeitraum	Nicotin		Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie			Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie			
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
		n	%		n	%			
<b>Garvey 2000</b>									
Woche 0 bis 52									
2 mg	202	27 <sup>c</sup>	13,4	203	13 <sup>c</sup>	6,4	2,09	[1,11; 3,93]	0,020
4 mg	203	26 <sup>c</sup>	12,8				2,00	[1,06; 3,78]	0,030
<b>Gourlay 1995</b> Für die Studie wurden keine Daten berichtet.									
<b>Harackiewicz 1988</b>									
Woche 13 bis 26	99	12 <sup>c</sup>	12	52	7 <sup>c</sup>	13	1,89	[0,90; 3,99]	0,100
<b>Hjalmarson 1984</b>									
Woche 0 bis 26	106	31 <sup>c</sup>	29	100	16 <sup>c</sup>	16	1,83	[1,07; 3,13]	0,025
<b>Hughes 1989</b>									
Woche 0 bis Woche 52	210	31	14,8 <sup>c</sup>	105	11	10,5 <sup>c</sup>	1,41	[0,74; 2,69]	0,322
<b>Hughes 1990</b> Für die Studie wurden keine Daten berichtet.									
<b>Hughes 2003</b> Für die Studie wurden keine Daten berichtet.									
<b>Jensen 1990</b>									
Woche 0 bis 52	211	49 <sup>c</sup>	23,4	82	19 <sup>c</sup>	23,2	1,00	[0,63; 1,59]	> 0,999
<b>Jorenby 1999</b>									
Tag 8 bis Woche 52	244	24 <sup>c</sup>	9,8	160	9 <sup>c</sup>	5,6	1,75	[0,83; 3,66]	0,134
<b>Joseph 1996</b> Für die Studie wurden keine Daten berichtet.									
<b>Pirie 1992</b>									
Woche 4 bis 52									
in Kombination mit FFS	108	34 <sup>c</sup>	31,5	103	15 <sup>c</sup>	14,6	2,16	[1,25; 3,73]	0,004
in Kombination mit FFS + verhaltens- bezogenes Gewichtskontroll- programm	98	14 <sup>c</sup>	14,3	108	25 <sup>c</sup>	23,1	0,62	[0,34; 1,12]	0,108
<b>Prapavessis 2007</b>									
Woche 0 bis 52									
in Kombination mit kognitiver Verhaltenstherapie	26	4	15,4 <sup>c</sup>	27	4	14,8 <sup>c</sup>	1,04	[0,29; 3,72]	> 0,999
in Kombination mit Übungsprogramm	33	9	27,3 <sup>c</sup>	35	3	8,6 <sup>c</sup>	3,18	[0,94; 10,75]	0,047

Tabelle 65: Ergebnisse (Nicotin) – dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12 (mehrseitige Tabelle)

Studie Auswertungszeitraum	Nicotin		Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie			Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie			
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
		n	%		n	%			
<b>Shiffman 2002</b>									
Woche 2 bis 52									
2 mg	459	82 <sup>c</sup>	17,9	458	44 <sup>c</sup>	9,6	1,86	[1,32; 2,62]	< 0,001
4 mg	450	67 <sup>c</sup>	14,9	451	28 <sup>c</sup>	6,2	2,40	[1,57; 3,65]	< 0,001
<b>Stein 2013</b> Für die Studie wurden keine Daten berichtet.									
<b>Tonnesen 2012</b>									
Woche 2 bis 24	318	44	13,8	161	9	5,6	2,48	[1,24; 4,94]	0,007
<b>Wong</b> Für die Studie wurden keine Daten berichtet.									
a. eigene Berechnung von Effekt (im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm mit Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen) und KI (asymptotisch)									
b. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [308])									
c. eigene Berechnung									
FFS: American Lung Association's Freedom from Smoking clinic program; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Raucherinnen und Raucher mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Raucherinnen und Raucher; RR: relatives Risiko									



Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie  
 Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12

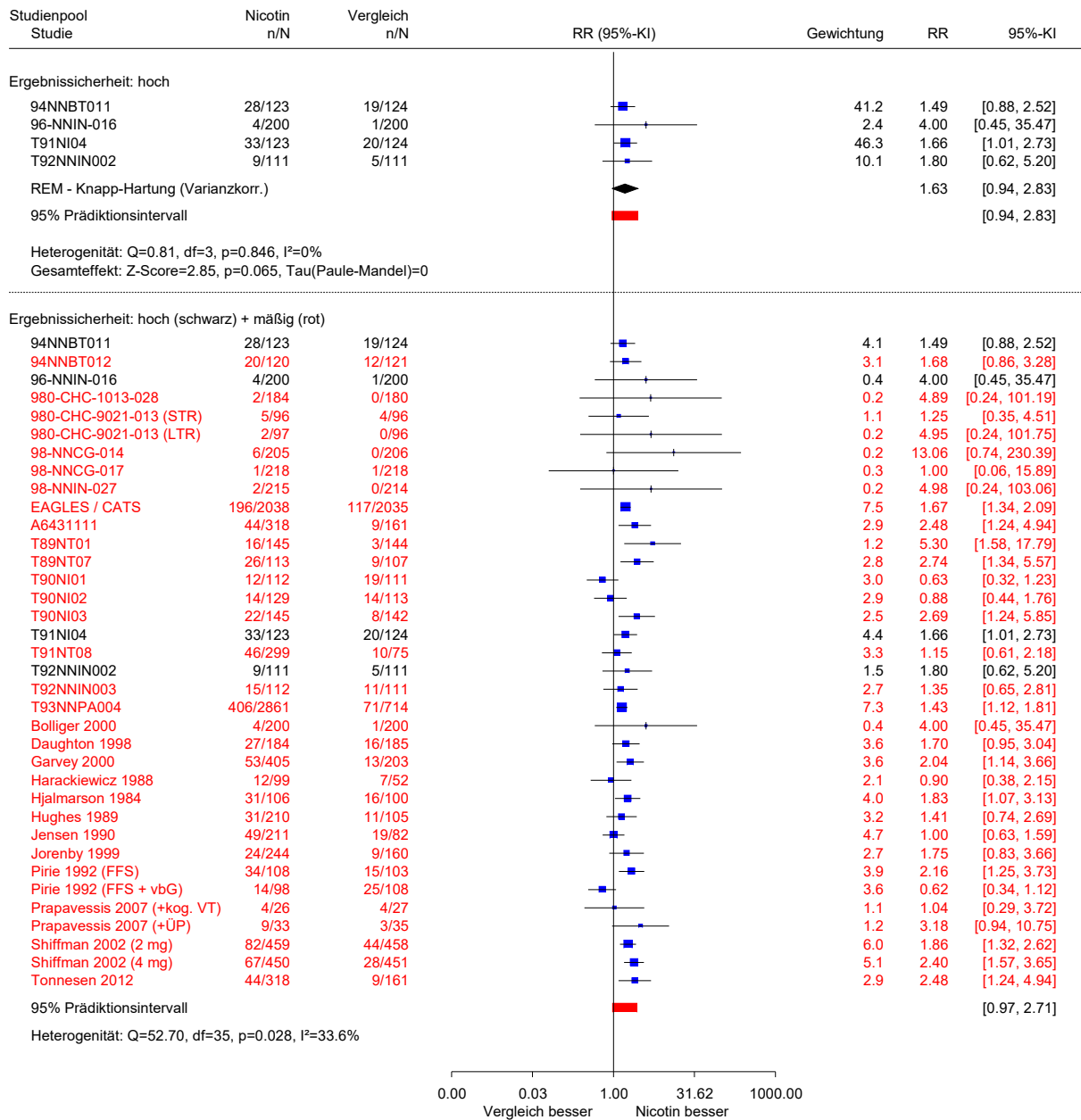


Abbildung 22: Forest Plot zum Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12 – Nicotin

**A3.3.3.5 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**

Tabelle 66: Ergebnisse (Nicotin) – SUEs (mehreseitige Tabelle)

Studie Auswertungszeitraum	Nicotin		Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie			Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie			
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
		n	%		n	%			
<b>94NNBT011</b> bis Woche 52	123 <sup>c</sup>	4	3,3 <sup>d</sup>	124 <sup>c</sup>	2	1,6 <sup>d</sup>	2,02	[0,38; 10,81]	0,531
<b>94NNBT012</b> bis Woche 13	120 <sup>c</sup>	0	0	121 <sup>c</sup>	0	0	–	–	> 0,999
<b>96-NNIN-016</b> bis Woche 104	200 <sup>c</sup>	32 <sup>d</sup>	16,0 <sup>d</sup>	200 <sup>c</sup>	21 <sup>d</sup>	10,5 <sup>d</sup>	1,52	[0,91; 2,55]	0,127
<b>980-CHC-1013-028</b> bis Woche 57	184 <sup>c</sup>	10 <sup>d</sup>	5,4 <sup>d</sup>	180 <sup>c</sup>	6 <sup>d</sup>	3,3 <sup>d</sup>	1,63	[0,61; 4,39]	0,530
<b>980-CHC-9021-013 (STR und LTR)</b> bis Woche 52	193 <sup>c</sup>	16 <sup>d</sup>	8,3 <sup>d</sup>	192 <sup>c</sup>	7 <sup>d</sup>	3,6 <sup>d</sup>	2,27	[0,96; 5,40]	0,056
<b>98-NNCG-014 (2 mg und 4 mg)</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>98-NNCG-017 (2 mg und 4 mg)</b> bis Woche 65	218 <sup>c</sup>	8 <sup>d</sup>	3,7 <sup>d</sup>	218 <sup>c</sup>	19 <sup>d</sup>	8,7 <sup>d</sup>	0,42	[0,19; 0,94]	0,031
<b>98-NNIN-027</b> bis Woche 65	215 <sup>c</sup>	10 <sup>d</sup>	4,7 <sup>d</sup>	214 <sup>c</sup>	11 <sup>d</sup>	5,1 <sup>d</sup>	0,90	[0,39; 2,09]	0,879
<b>EAGLES / CATS</b> bis Woche 16	2022	46	2,3	2014	41	2,0	1,12	[0,74; 1,69]	0,683
<b>A6431111</b> bis Woche 52	318	16	5,0	161	8	5,0	1,01	[0,44; 2,32]	> 0,999
<b>NICLIB-9142-001</b> bis Woche 26									
2 mg	106 <sup>c</sup>	4	3,8 <sup>d</sup>	27 <sup>c</sup>	0	0	2,36	[0,13; 42,46]	0,384
4 mg	86 <sup>c</sup>	2	2,3 <sup>d</sup>				1,61	[0,08; 32,53]	0,578
<b>NICTDP3038</b> bis Woche 26	597	18 <sup>e</sup>	3,0	601	11 <sup>e</sup>	1,8	1,65	[0,78; 3,46]	0,248
<b>T89NT01</b>	Für die Studie wurden trotz geplanter Erhebung keine Daten berichtet								
<b>T89NT07</b>	Für die Studie wurden trotz geplanter Erhebung keine Daten berichtet.								
<b>T90NI01</b> bis Woche 78	112 <sup>c</sup>	2	1,8 <sup>d</sup>	111 <sup>c</sup>	1	0,9 <sup>d</sup>	1,98	[0,18; 21,55]	0,682

Tabelle 66: Ergebnisse (Nicotin) – SUEs (mehrsseitige Tabelle)

Studie Auswertungszeitraum	Nicotin		Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie			Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie			
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>	
				n	%				n
<b>T90NI02</b>									
bis Woche 52	129 <sup>c</sup>	1 0,8 <sup>d</sup>	113 <sup>c</sup>	0 0		2,63	[0,11; 63,94]	0,516	
<b>T90NI03</b>									
bis Woche 26	145 <sup>c</sup>	1 0,7 <sup>d</sup>	142 <sup>c</sup>	0 0		2,94	[0,12; 71,53]	0,515	
<b>T91NI04</b>									
bis Woche 52	123 <sup>c</sup>	0 0	124 <sup>c</sup>	0 0		–	–	> 0,999	
<b>T91NT08</b>									
bis Woche 24									
Nicotinpflaster	150 <sup>c</sup>	2 1,3 <sup>d</sup>				2,52	[0,12; 51,77]	0,407	
Nicotinpflaster + Nicotinkaugummi	149 <sup>f</sup>	0 0	75 <sup>c</sup>	0 0		–	–	> 0,999	
<b>T92NNIN002</b>									
bis Woche 52	111 <sup>c</sup>	1 0,9 <sup>d</sup>	111 <sup>c</sup>	0 0		3,00	[0,12; 72,86]	0,529	
<b>T92NNIN003</b>									
bis Woche 52	112 <sup>c</sup>	4 3,6 <sup>d</sup>	111 <sup>c</sup>	5 4,5 <sup>d</sup>		0,79	[0,22; 2,88]	0,803	
<b>T93NNPA004</b>									
bis Woche 26									
15 mg (12 Wochen)	716 <sup>c</sup>	6 <sup>d</sup> 0,8 <sup>d</sup>				2,99	[0,61; 14,77]	0,171	
15 mg (26 Wochen)	715 <sup>c</sup>	7 <sup>d</sup> 1,0 <sup>d</sup>				3,50	[0,73; 16,77]	0,103	
25 mg (12 Wochen)	715 <sup>c</sup>	2 <sup>d</sup> 0,3 <sup>d</sup>	714 <sup>c</sup>	2 0,3 <sup>d</sup>		1,00	[0,14; 7,07]	> 0,999	
25 mg (26 Wochen)	715 <sup>c</sup>	5 <sup>d</sup> 0,7 <sup>d</sup>				2,50	[0,49; 12,83]	0,290	
<b>CHN-Nicotine Mint Lozeng-002</b>									
bis Woche 52									
2 mg	241	1 0,4	242	0 0		3,01	[0,12; 73,58]	0,370	
4 mg	119	1 0,8	118	1 0,8		0,99	[0,06; 15,67]	> 0,999	
<b>S1420015</b>									
bis Woche 8									
2 mg	819	12 1,5	817	19 2,3		0,63	[0,31; 1,29]	0,248	
4 mg	830	22 2,7	831	30 3,6		0,73	[0,43; 1,26]	0,291	
<b>Abdelghany 2022</b>									
k. A. <sup>g</sup>	25 <sup>c</sup>	0 0	25 <sup>c</sup>	0 0		–	–	> 0,999	
<b>Bolliger 2000</b>									
			Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.						

Tabelle 66: Ergebnisse (Nicotin) – SUEs (mehrsseitige Tabelle)

Studie Auswertungszeitraum	Nicotin		Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie				Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>	
		n		%	n				%
<b>Daughton 1998</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Garvey 2000</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Gourlay 1995</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Harackiewicz 1988</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Hjalmarson 1984</b> bis Woche 26	92	0	0	91	0	0	–	–	> 0,999
<b>Hughes 1989</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Hughes 1990</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Hughes 2003</b> k. A. <sup>g</sup>	61 <sup>c</sup>	0	0	54 <sup>c</sup>	0	0	–	–	> 0,999
<b>Jensen 1990</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Jorenby 1999</b> bis Woche 9	243	1	0,4 <sup>d</sup>	159	0	0	1,97	[0,08; 47,99]	0,572
<b>Joseph 1996</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>Pirie 1992</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Prapavessis 2007</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Shiffman 2002</b> bis Woche 26									
2 mg	459	9 <sup>d, h</sup>	2,0	458	4 <sup>d, h</sup>	0,9	2,25	[0,70; 7,24]	0,212
4 mg	450	12 <sup>d, h</sup>	2,7	451	4 <sup>d, i</sup>	0,9	3,01	[0,98; 9,25]	0,046
<b>Stein 2013</b> bis Woche 24	133 <sup>c</sup>	2	1,5 <sup>d</sup>	45 <sup>c</sup>	2	4,4 <sup>d</sup>	0,34	[0,05; 2,33]	0,294
<b>Tonnesen 2012</b> bis Woche 12	318	16	5,0 <sup>d</sup>	161	8	5,0 <sup>d</sup>	1,01	[0,44; 2,32]	> 0,999
<b>Wong</b> bis Woche 26	25	0	0	26	0	0	–	–	> 0,999

Tabelle 66: Ergebnisse (Nicotin) – SUEs (mehrsseitige Tabelle)

Studie Auswertungszeitraum	Nicotin		Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie		Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen	RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
		n		%			
<p>a. eigene Berechnung von Effekt (im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm mit Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen) und KI (asymptotisch)</p> <p>b. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [308])</p> <p>c. Anzahl randomisierter Raucherinnen und Raucher</p> <p>d. eigene Berechnung</p> <p>e. Anzahl Raucherinnen und Raucher mit nicht tödlichen SUEs</p> <p>f. Anzahl randomisierter Raucherinnen und Raucher; diskrepante Angaben im Studienbericht (N = 149 bzw. N = 150)</p> <p>g. unklar, ob SUEs bis zum Behandlungsende oder bis zum Studienende beobachtet worden sind</p> <p>h. Anzahl Raucherinnen und Raucher mit einem nicht tödlichen SUE; in diesem Arm trat kein tödliches SUE auf.</p> <p>i. Anzahl Raucherinnen und Raucher mit einem nicht tödlichen SUE; in diesem Arm trat bei 3 Raucherinnen und Rauchern auch ein tödliches SUE auf.</p> <p>k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LTR: long-term smoking reduction; n: Anzahl Raucherinnen und Raucher mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Raucherinnen und Raucher; RR: relatives Risiko; STR: short-term smoking reduction; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>							

Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie  
SUEs

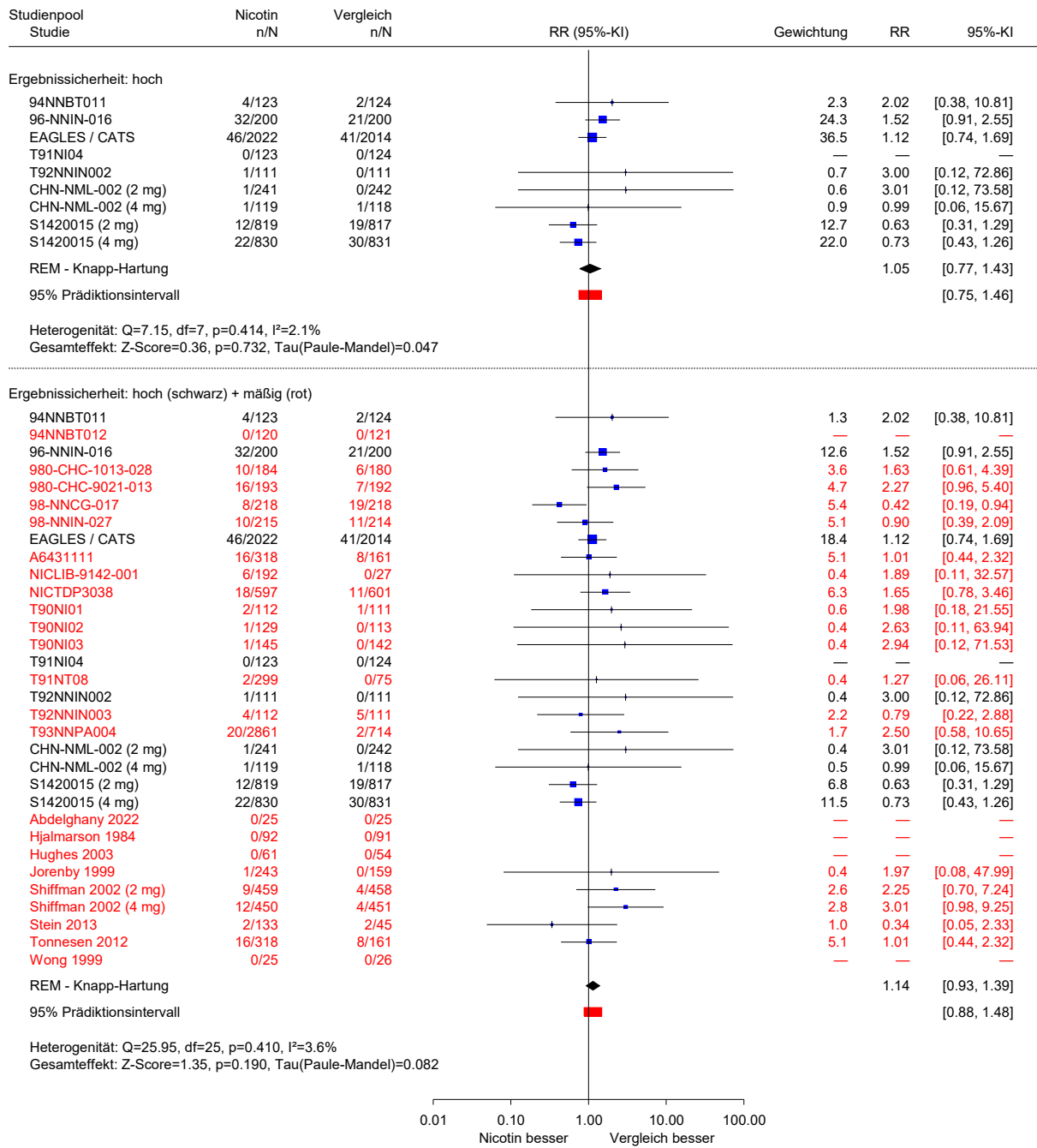


Abbildung 23: Forest Plot zum Endpunkt SUEs – Nicotin

### A3.3.3.6 Abbruch wegen UEs

Tabelle 67: Ergebnisse (Nicotin) – Abbruch wegen UEs (mehrsseitige Tabelle)

Studie Auswertungszeitraum	Nicotin		Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie			Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie			
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
		n	%		n	%			
<b>94NNBT011</b> bis Woche 52 <sup>c</sup>	123	3	2,4 <sup>d</sup>	124	2	1,6 <sup>d</sup>	1,51	[0,26; 8,89]	0,712
<b>94NNBT012</b> bis Woche 52 <sup>c</sup>	120	1	0,8 <sup>d</sup>	121	5	4,41 <sup>d</sup>	0,20	[0,02; 1,70]	0,125
<b>96-NNIN-016</b> bis Woche 104 <sup>c</sup>	200	2	1,0 <sup>d</sup>	200	3	1,5 <sup>d</sup>	0,67	[0,11; 3,95]	0,753
<b>980-CHC-1013-028</b> bis Woche 57 <sup>c</sup>	184	0	0	180	0	0	–	–	> 0,999
<b>980-CHC-9021-013</b> bis Woche 52 <sup>c</sup>									
Short term reduction	96	4	4,2 <sup>d</sup>	96	4	4,2 <sup>d</sup>	1,00	[0,26; 3,88]	> 0,999
Long term reduction	97	4	4,1 <sup>d</sup>	96	1	1,0 <sup>d</sup>	3,96	[0,45; 34,78]	0,244
<b>98-NNCG-014</b> bis Woche 104 <sup>c</sup>									
2 mg	65	1	1,5 <sup>d</sup>	68	0	0	3,14	[0,13; 75,63]	0,365
4 mg	140	0	0	138	2	1,4 <sup>d</sup>	0,20	[0,01; 4,07]	0,168
<b>98-NNCG-017</b> bis Woche 65 <sup>c</sup>	218	9 <sup>d</sup>	4,1 <sup>d</sup>	218	4 <sup>d</sup>	1,8 <sup>d</sup>	2,25	[0,70; 7,20]	0,212
<b>98-NNIN-027</b> bis Woche 65 <sup>c</sup>	215	6	2,8 <sup>d</sup>	214	6	2,8 <sup>d</sup>	1,00	[0,33; 3,04]	> 0,999
<b>EAGLES / CATS</b> bis Woche 12	2022 <sup>d</sup>	162 <sup>d</sup>	8,0 <sup>d</sup>	2014 <sup>d</sup>	112 <sup>d</sup>	5,6 <sup>d</sup>	1,44	[1,14; 1,82]	0,002
<b>A6431111</b> bis Woche 24	318	29	9,1	161	12	7,5	1,22	[0,64; 2,33]	0,617
<b>NICLIB-9142-001</b> bis Woche 26 <sup>c</sup>									
2 mg	106	3	2,8 <sup>d</sup>	48	3	6,3 <sup>d</sup>	0,45	[0,09; 2,16]	0,333
4 mg	86	3	3,5 <sup>d</sup>				0,56	[0,12; 2,66]	0,577
<b>NICTDP3038</b> bis Woche 26 <sup>c</sup>	597	24	4,0	601	16	2,7	1,51	[0,81; 2,81]	0,248
<b>T89NT01</b> bis Woche 52 <sup>c</sup>	145	3	2,1 <sup>d</sup>	144	1	0,7 <sup>d</sup>	2,98	[0,31; 28,31]	0,409

Tabelle 67: Ergebnisse (Nicotin) – Abbruch wegen UEs (mehrsseitige Tabelle)

Studie Auswertungszeitraum	Nicotin		Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie			Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie			
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
		n	%		n	%			
<b>T89NT07</b> bis Monat 18 <sup>c</sup>	113	0	0	107	0	0	–	–	> 0,999
<b>T90NI01</b> bis Woche 78 <sup>c</sup>	112	4	3,5 <sup>d</sup>	111	2	1,8 <sup>d</sup>	1,98	[0,37; 10,60]	0,532
<b>T90NI02</b> bis Woche 52 <sup>c</sup>	129	2	1,6 <sup>d</sup>	113	3	2,7 <sup>d</sup>	0,58	[0,10; 3,43]	0,619
<b>T90NI03</b> bis Woche 52 <sup>c</sup>	145	0	0	142	0	0	–	–	> 0,999
<b>T91NI04</b> bis Woche 52 <sup>c</sup>	123	5	4,1 <sup>d</sup>	124	3	2,4 <sup>d</sup>	1,68	[0,41; 6,88]	0,532
<b>T91NT08</b> bis Woche 52									
transdermales Pflaster + Kaugummi	149	1	0,7 <sup>d</sup>	75	0	0	1,52	[0,06; 36,87]	0,572
transdermales Pflaster	150	2	1,3 <sup>d</sup>				2,52	[0,12; 51,77]	0,407
<b>T92NNIN002</b> bis Woche 52 <sup>c</sup>	111	11	9,9 <sup>d</sup>	111	18	16,2 <sup>d</sup>	0,61	[0,30; 1,23]	0,211
<b>T92NNIN003</b> bis Woche 52 <sup>c</sup>	112	22	19,6 <sup>d</sup>	111	20	18,0 <sup>d</sup>	1,09	[0,63; 1,88]	0,827
<b>T93NNPA004</b> bis Woche 12 bzw. 26									
15 mg (12 Wochen)	716	22	3,1 <sup>d</sup>	714	14	2,0	1,57	[0,81; 3,04]	0,228
15 mg (26 Wochen)	715	13	1,8 <sup>d</sup>				0,93	[0,44; 1,96]	0,901
25 mg (12 Wochen)	715	11	1,5 <sup>d</sup>				0,78	[0,36; 1,72]	0,566
25 mg (26 Wochen)	715	13	1,8 <sup>d</sup>				0,93	[0,44; 1,96]	0,901
<b>CHN-Nicotine Mint Lozenge-002</b> bis Woche 24									
2 mg	241	3	1,2	242	2	0,8	1,51	[0,25; 8,93]	0,712
4 mg	119	1	0,8	118	2	1,7	0,50	[0,05; 5,39]	0,601



Tabelle 67: Ergebnisse (Nicotin) – Abbruch wegen UEs (mehreseitige Tabelle)

Studie Auswertungszeitraum	Nicotin		Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie			Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie			
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
		n	%		n	%			
<b>S1420015</b>									
bis Woche 26 <sup>c</sup>									
2 mg	819	67 <sup>d</sup>	8,2 <sup>d</sup>	817	51 <sup>d</sup>	6,2 <sup>d</sup>	1,31	[0,92; 1,86]	0,134
4 mg	830	71 <sup>d</sup>	8,6 <sup>d</sup>	831	46 <sup>d</sup>	5,5 <sup>d</sup>	1,55	[1,08; 2,21]	0,017
<b>Abdelghany 2022</b> Für die Studie wurden keine Daten berichtet.									
<b>Bolliger 2000</b>									
bis Woche 104 <sup>c</sup>	200	2	1,0 <sup>d</sup>	200	3	1,5 <sup>d</sup>	0,67	[0,11; 3,95]	0,753
<b>Daughton 1998</b> Für die Studie wurden keine Daten berichtet.									
<b>Garvey 2000</b>									
bis Woche 52 <sup>c</sup>									
2 mg	202	1	0,5 <sup>d</sup>	203	0	0	3,01	[0,12; 73,57]	0,370
4 mg	203	2	1,0 <sup>d</sup>				5,00	[0,24; 103,50]	0,212
<b>Gourlay 1995</b> Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.									
<b>Harackiewicz 1988</b> Für die Studie wurden keine Daten berichtet.									
<b>Hjalmarson 1984</b> Für die Studie wurden keine Daten berichtet.									
<b>Hughes 1989</b>									
bis Woche 52 <sup>c</sup>	210	4 <sup>d</sup>	1,9	105	1 <sup>d</sup>	1	0,20	[0,06; 0,62]	0,002
<b>Hughes 1990</b> Für die Studie wurden keine Daten berichtet.									
<b>Hughes 2003</b>									
bis Woche 26 <sup>c</sup>	61	0	0	54	0	0	–	–	> 0,999
<b>Jensen 1990</b> Für die Studie wurden keine Daten berichtet.									
<b>Jorenby 1999</b>									
bis Woche 9	243	16	6,6	159	6	3,8	1,74	[0,70; 4,36]	0,244
<b>Joseph 1996</b> Für die Studie wurden keine Daten berichtet.									
<b>Pirie 1992</b> Für die Studie wurden keine Daten berichtet.									
<b>Prapavessis 2007</b> Für die Studie wurden keine Daten berichtet.									
<b>Shiffman 2002</b>									
bis Woche 26									
2 mg	459	31 <sup>d</sup>	6,8	458	16 <sup>d</sup>	3,5	1,93	[1,07; 3,49]	0,026
4 mg	450	33 <sup>d</sup>	7,3	451	48 <sup>d</sup>	10,6	0,69	[0,45; 1,05]	0,085
<b>Stein 2013</b>									
bis Woche 24	133	0	0	45	0	0	–	–	> 0,999

Tabelle 67: Ergebnisse (Nicotin) – Abbruch wegen UEs (mehrsseitige Tabelle)

Studie Auswertungszeitraum	Nicotin		Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie			Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie			
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
		n	%		n	%			
<b>Tonnesen 2012</b>									
bis Woche 24	318	25	7,9	161	11	6,8	1,15	[0,58; 2,28]	0,736
<b>Wong</b>									
bis Woche 12	25	0	0	26	0	0	–	–	> 0,999

a. eigene Berechnung von Effekt (im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm mit Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen) und KI (asymptotisch)  
b. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [308])  
c. Es ist unklar ob sich die Angabe auf den Therapieabbruch oder auf den Studienabbruch bezieht; dargestellt wird jeweils die gesamte Studiendauer.  
d. eigene Berechnung

KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Raucherinnen und Raucher mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Raucherinnen und Raucher; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis

Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie  
 Abbruch wegen UEs

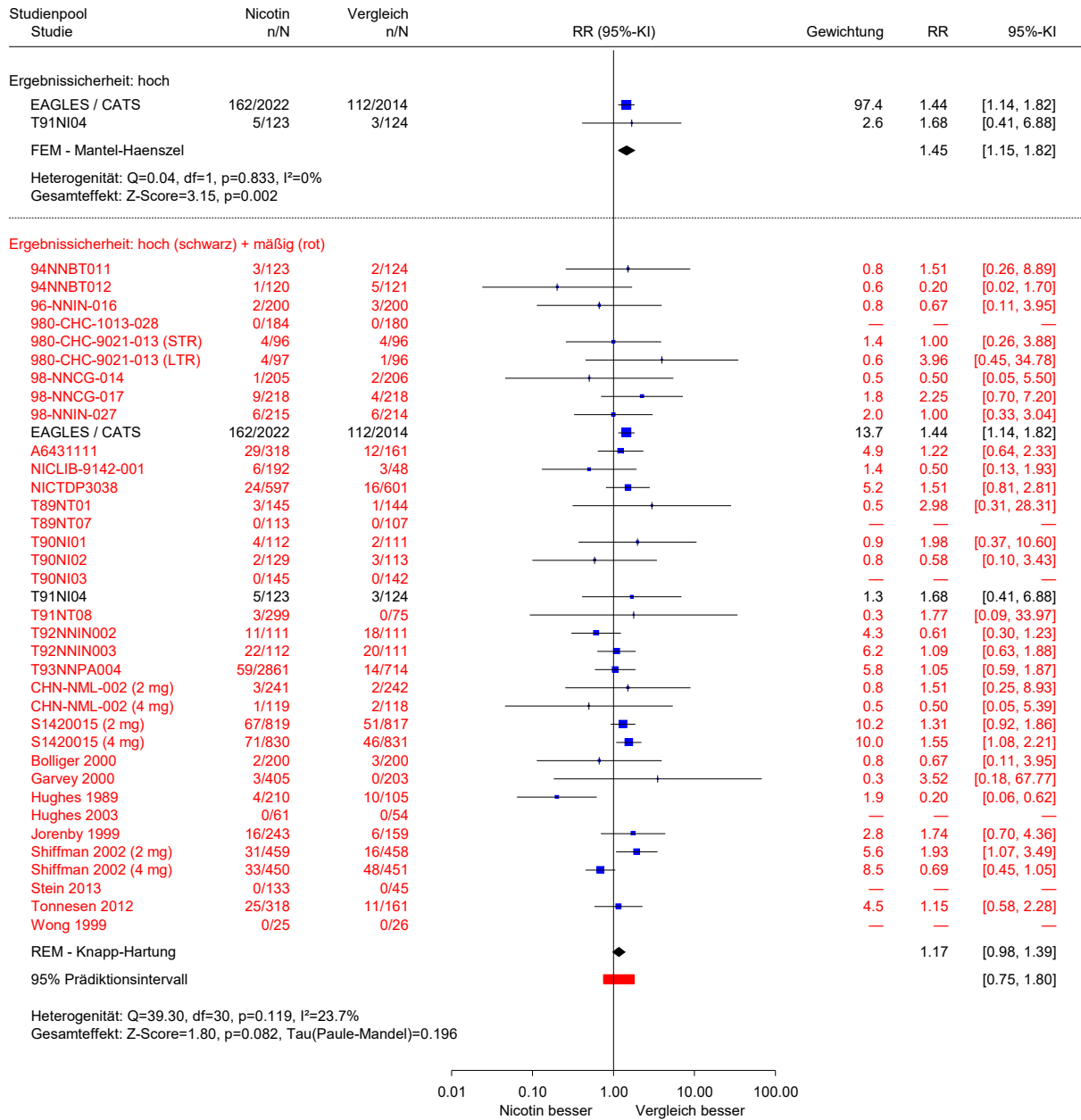


Abbildung 24: Forest Plot zum Endpunkt Abbruch wegen UEs – Nicotin

**A3.3.3.7 Kardiovaskuläre Nebenwirkungen**

Tabelle 68: Ergebnisse (Nicotin) – kardiovaskuläre Nebenwirkungen (mehreseitige Tabelle)

Studie Auswertungszeitraum	Nicotin		Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie		Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie				
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen	RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>		
	n	%	n	%					
<b>94NNBT011</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>94NNBT012</b> bis Woche 13	120 <sup>c</sup>	0	0	121 <sup>c</sup>	0	0	–	–	> 0,999
<b>96-NNIN-016</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>980-CHC-1013-028</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>980-CHC-9021-013</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>98-NNCG-014</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>98-NNCG-017</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>98-NNIN-027</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>EAGLES / CATS<sup>d</sup></b> bis Woche 52 <sup>e</sup>	2022	10	0,5	2014	12	0,6	0,83	[0,36; 1,92]	0,753
<b>A6431111</b> bis Woche 52	318	1	0,3 <sup>f</sup>	161	0	0	1,52	[0,06; 37,19]	0,572
<b>NICLIB-9142-001</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>NICTDP3038</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>T89NT01</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>T89NT07</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>T90NI01</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>T90NI02</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>T90NI03</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>T91NI04</b> bis Woche 52	123	0	0	124	0	0	–	–	> 0,999
<b>T91NT08</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>T92NNIN002</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>T92NNIN003</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>T93NNPA004</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>CHN-Nicotine Mint Lozenge-002</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>S1420015</b> bis Woche 8 / IVD									
2 mg	819	0	0	817	0	0	–	–	> 0,999
4 mg	830	0	0	831	1	0,1	0,33	[0,01; 8,18]	0,530

Tabelle 68: Ergebnisse (Nicotin) – kardiovaskuläre Nebenwirkungen (mehreseitige Tabelle)

Studie Auswertungszeitraum	Nicotin		Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie		Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie				
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
		n	%		n	%			
<b>Abdelghany 2022</b> k. A. <sup>g</sup>	25 <sup>c</sup>	0	0	25 <sup>c</sup>	0	0	–	–	> 0,999
<b>Bolliger 2000</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Daughton 1998</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Garvey 2000</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Gourlay 1995</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Harackiewicz 1988</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Hjalmarson 1984</b> bis Woche 26	92	0	0	91	0	0	–	–	> 0,999
<b>Hughes 1989</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Hughes 1990</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Hughes 2003</b> k. A. <sup>g</sup>	61 <sup>c</sup>	0	0	54 <sup>c</sup>	0	0	–	–	> 0,999
<b>Jensen 1990</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Jorenby 1999</b> bis Woche 9	243	0	0	159	0	0	–	–	> 0,999
<b>Joseph 1996</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>Pirie 1992</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Prapavessis 2007</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Shiffman 2002</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Stein 2013</b> k. A.	133	1	0,8	45	0	0	1,03	[0,04; 24,84]	0,728
<b>Tonnesen 2012</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Wong</b> bis Woche 26	25	0	0	26	0	0	–	–	> 0,999

a. eigene Berechnung von Effekt (im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm mit Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen) und KI (asymptotisch)  
b. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [308])  
c. Anzahl randomisierter Raucherinnen und Raucher  
d. In dieser Studie wurde der Endpunkt MACE+ ausgewertet.  
e. letzte Visite in der Extensionsstudie CATS; die Raucherinnen und Raucher, die nicht in die Extensionsstudie eingeschlossen wurden, wurden in der Hauptstudie EAGLES bis Woche 24 ausgewertet.  
f. eigene Berechnung  
g. unklar, ob SUEs bis zum Behandlungsende oder bis zum Studienende beobachtet worden sind

Tabelle 68: Ergebnisse (Nicotin) – kardiovaskuläre Nebenwirkungen (mehreseitige Tabelle)

Studie Auswertungszeitraum	Nicotin		Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie		Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen	RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
IVD: individuelle Visite zur Festlegung des Rauchstopps; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MACE: schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis; MACE+: MACE oder Beginn oder Verschlechterung einer peripheren vaskulären Erkrankung, die eine Intervention erforderlich macht, oder die Notwendigkeit einer koronaren Revaskularisierung oder die Hospitalisierung bei instabiler Angina Pectoris; n: Anzahl Raucherinnen und Raucher mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Raucherinnen und Raucher; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis							

Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie  
 Kardiovaskuläre Nebenwirkungen

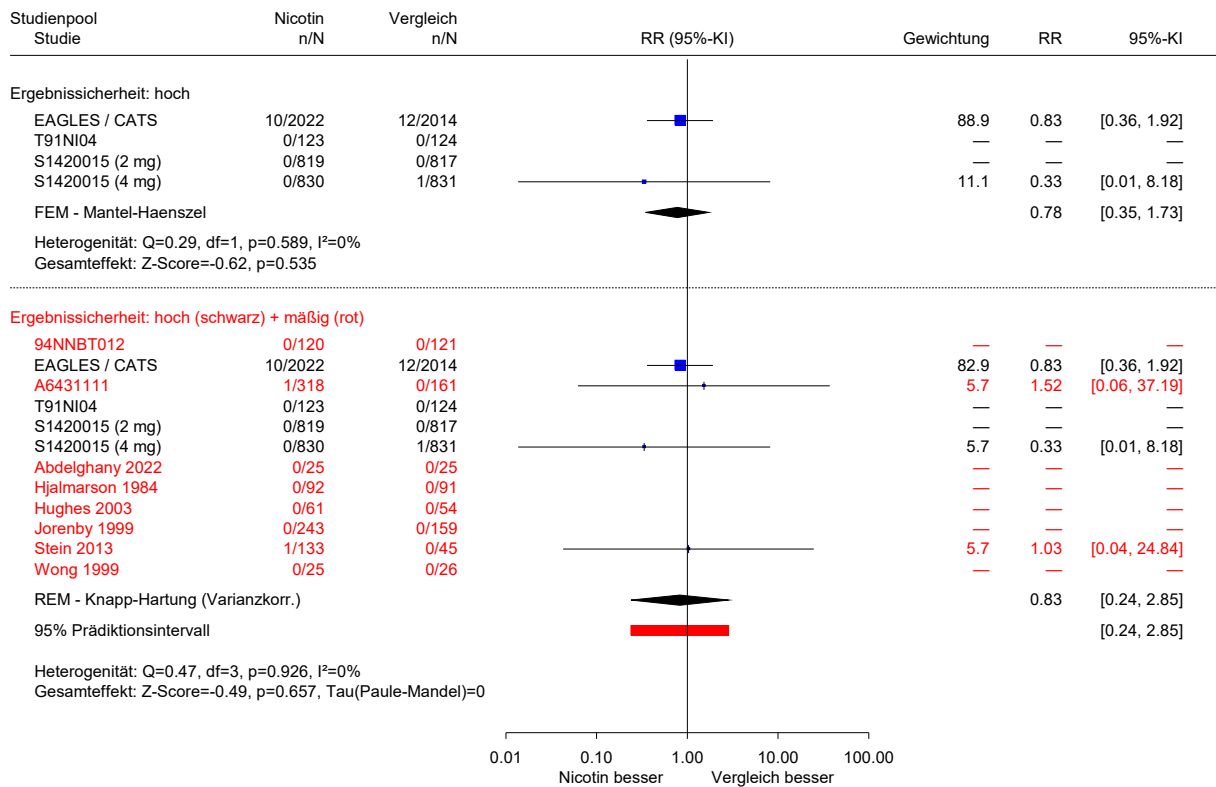


Abbildung 25: Forest Plot zum Endpunkt kardiovaskuläre Nebenwirkungen – Nicotin

**A3.3.3.8 Mundtrockenheit**

Tabelle 69: Ergebnisse (Nicotin) – Mundtrockenheit (mehrsseitige Tabelle)

Studie Auswertungszeitraum	Nicotin		Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie		Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie				
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
		n	%		n	%			
<b>94NNBT011</b>									
bis Woche 52	123	29	23,6 <sup>c</sup>	124	28	22,6 <sup>c</sup>	1,04	[0,66; 1,65]	0,900
<b>94NNBT012</b>									
bis Woche 52	120	11	9,2 <sup>c</sup>	121	11	9,1 <sup>c</sup>	1,01	[0,45; 2,24]	> 0,999
<b>96-NNIN-016</b>									
bis Woche 104	200	5	2,5	200	8	4,0	0,63	[0,21; 1,88]	0,530
<b>980-CHC-1013-028</b>									
bis Woche 56	184	2	1,1 <sup>c</sup>	180	1	0,6 <sup>c</sup>	1,96	[0,18; 21,39]	0,683
<b>980-CHC-9021-013 (STR und LTR)</b>									
bis Woche 52	193 <sup>c</sup>	4	2,1	192 <sup>c</sup>	4	2,0	0,99	[0,25; 3,92]	> 0,999
<b>98-NNCG-014 (2 mg und 4 mg)</b>									
bis Woche 104	205 <sup>c</sup>	0	0	206 <sup>c</sup>	1	0,5	0,33	[0,01; 8,17]	0,530
<b>98-NNCG-017 (2 mg und 4 mg)</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>98-NNIN-027</b>									
bis Woche 65	215	4	1,9	214	7	3,3	0,57	[0,17; 1,91]	0,530
<b>EAGLES / CATS</b>									
bis Woche 16	2022	59	2,9	2014	64	3,2	0,92	[0,65; 1,30]	0,683
<b>A6431111</b>									
bis Woche 52	318	46	14,5	161	24	14,9	0,97	[0,62; 1,53]	0,923
<b>NICLIB-9142-001</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>NICTDP3038</b>									
bis Woche 26	597	8	1,3	601	11	1,8	0,73	[0,30; 1,81]	0,533
<b>T89NT01</b>									
bis Woche 26	145	2	1,4 <sup>c</sup>	144	0	0	4,97	[0,24; 102,54]	0,211
<b>T89NT07</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>T90NI01</b>									
bis Woche 78	112	4	3,6 <sup>c</sup>	111	3	2,7 <sup>c</sup>	1,32	[0,30; 5,77]	0,793
<b>T90NI02</b>									
bis Woche 52	129	5	3,9 <sup>c</sup>	112	0	0	9,56	[0,53; 171,03]	0,039

Tabelle 69: Ergebnisse (Nicotin) – Mundtrockenheit (mehrsseitige Tabelle)

Studie Auswertungszeitraum	Nicotin		Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie				Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>	
				n	%				n
<b>T90NI03</b>									
bis Woche 52	143	11	7,7 <sup>c</sup>	140	10	7,1 <sup>c</sup>	1,08	[0,47; 2,46]	0,891
<b>T91NI04</b>									
bis Woche 52	123	11	8,9 <sup>c</sup>	124	10	8,1 <sup>c</sup>	1,11	[0,49; 2,52]	0,870
<b>T91NT08</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>T92NNIN002</b>									
bis Woche 52	111	10	9,0 <sup>c</sup>	111	9	8,1 <sup>c</sup>	1,11	[0,47; 2,63]	0,880
<b>T92NNIN003</b>									
bis Woche 52	112	13	11,6 <sup>c</sup>	111	13	11,7 <sup>c</sup>	0,99	[0,48; 2,04]	> 0,999
<b>T93NNPA004</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>CHN-Nicotine Mint Lozeng-002</b>									
bis Woche 24									
2 mg	241	2	0,8	242	3	1,2	0,67	[0,11; 3,97]	0,753
4 mg	119	2	1,7	118	3	2,5	0,66	[0,11; 3,88]	0,711
<b>S1420015</b>									
bis Woche 24									
2 mg	819	5	0,6	817	3	0,4	1,66	[0,40; 6,93]	0,533
4 mg	830	8	1,0	831	3	0,4	2,67	[0,71; 10,03]	0,134
<b>Abdelghany 2022</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Bolliger 2000</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Daughton 1998</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Garvey 2000</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Gourlay 1995</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Harackiewicz 1988</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Hjalmarson 1984</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Hughes 1989</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Hughes 1990</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Hughes 2003</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Jensen 1990</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Jorenby 1999</b>									
9 Wochen	243	10 <sup>c</sup>	4,1	159	7 <sup>c</sup>	4,4	0,93	[0,36; 2,40]	0,919
<b>Joseph 1996</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								



Tabelle 69: Ergebnisse (Nicotin) – Mundtrockenheit (mehrsseitige Tabelle)

Studie Auswertungszeitraum	Nicotin		Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie		Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen	RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Pirie 1992</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.						
<b>Prapavessis 2007</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.						
<b>Shiffman 2002</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.						
<b>Stein 2013</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.						
<b>Tonnesen 2012</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.						
<b>Wong</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.						
<p>a. eigene Berechnung von Effekt (im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm mit Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen) und KI (asymptotisch)</p> <p>b. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [308])</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>KI: Konfidenzintervall; LTR: long-term smoking reduction; n: Anzahl Raucherinnen und Raucher mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Raucherinnen und Raucher; RR: relatives Risiko; STR: short-term smoking reduction</p>							

Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie  
Mundtrockenheit

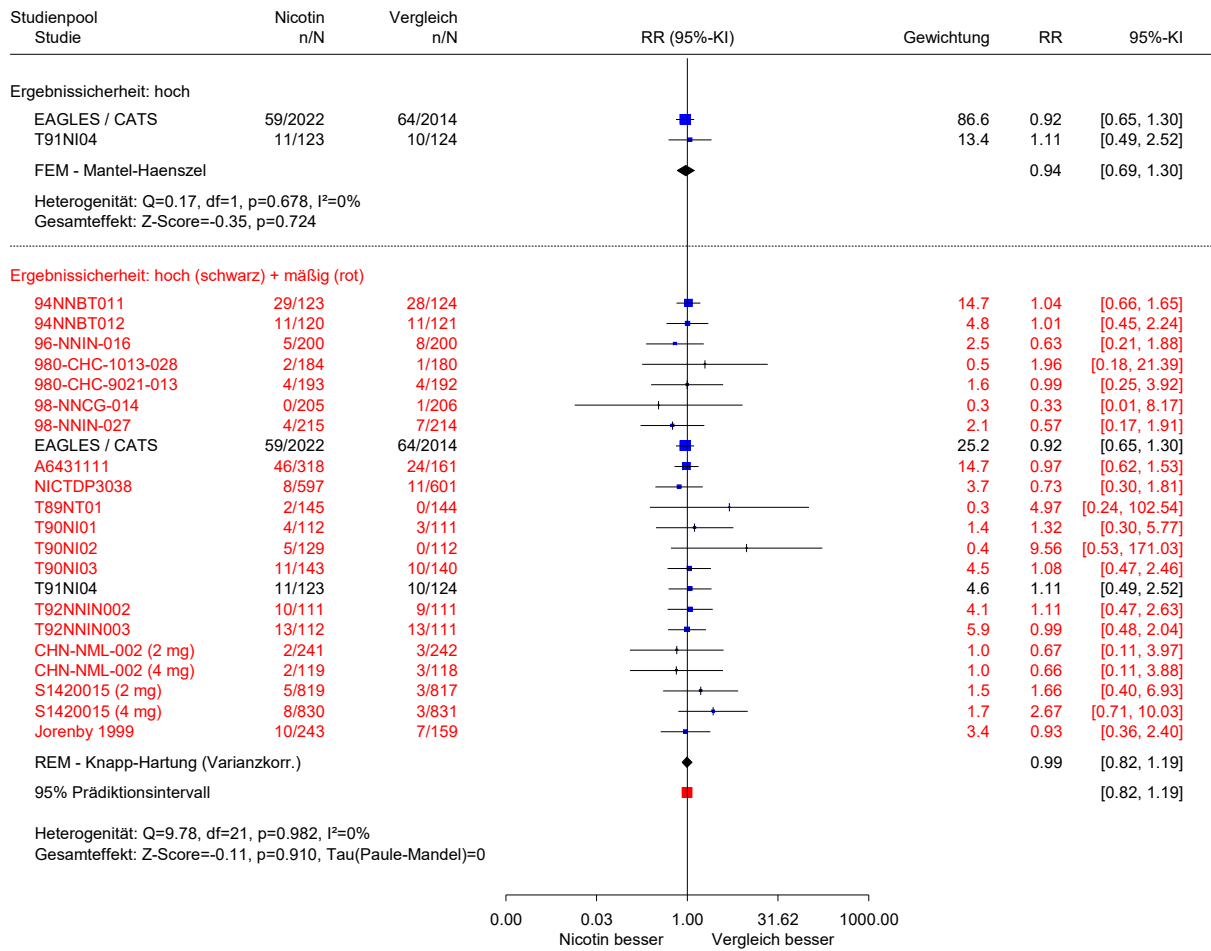


Abbildung 26: Forest Plot zum Endpunkt Mundtrockenheit – Nicotin

**A3.3.3.9 Fatigue**

Tabelle 70: Ergebnisse (Nicotin) – Fatigue (mehrsseitige Tabelle)

Studie Auswertungszeitraum	Nicotin		Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie				Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>	
				n	%				n
<b>94NNBT011</b>									
bis Woche 52	123	5 4,1 <sup>c</sup>	124	2 1,6 <sup>c</sup>	2,52	[0,50; 12,74]	0,262		
<b>94NNBT012</b>									
bis Woche 52	120	1 0,8 <sup>c</sup>	121	0 0	3,02	[0,12; 73,52]	0,369		
<b>96-NNIN-016</b>									
bis Woche 104	200	0 0	200	0 0	–	–	> 0,999		
<b>980-CHC-1013-028</b>									
bis Woche 56	184	4 2,2 <sup>c</sup>	180	1 0,6 <sup>c</sup>	3,91	[0,44; 34,67]	0,246		
<b>980-CHC-9021-013 (STR und LTR)</b>									
bis Woche 52	193 <sup>c</sup>	0 0	192 <sup>c</sup>	0 0	–	–	> 0,999		
<b>98-NNCG-014 (2 mg und 4 mg)</b>									
bis Woche 104	205 <sup>c</sup>	0 0	206 <sup>c</sup>	0 0	–	–	> 0,999		
<b>98-NNCG-017 (2 mg und 4 mg)</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>98-NNIN-027</b>									
bis Woche 65	215	2 0,9	214	1 0,5	1,99	[0,18; 21,79]	0,683		
<b>EAGLES / CATS</b>									
bis Woche 16	2022	75 3,7	2014	83 4,1	0,90	[0,66; 1,22]	0,532		
<b>A6431111</b>									
bis Woche 52	318	6 1,9	161	3 1,9	1,01	[0,26; 4,00]	> 0,999		
<b>NICLIB-9142-001</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>NICTDP3038</b>									
bis Woche 26	597	1 0,2	601	3 0,5	0,34	[0,04; 3,22]	0,530		
<b>T89NT01</b>									
bis Woche 26	145	0 0	144	0 0	–	–	> 0,999		
<b>T89NT07</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>T90NI01</b>									
bis Woche 78	112	1 0,9 <sup>c</sup>	111	1 0,9 <sup>c</sup>	0,99	[0,06; 15,65]	> 0,999		
<b>T90NI02</b>									
bis Woche 52	129	0 0	112	3 2,7 <sup>c</sup>	0,12	[0,01; 2,38]	0,067		

Tabelle 70: Ergebnisse (Nicotin) – Fatigue (mehrsseitige Tabelle)

Studie Auswertungszeitraum	Nicotin		Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie			Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie			
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
		n	%		n	%			
<b>T90NI03</b> bis Woche 52	143	1	0,7 <sup>c</sup>	140	0	0	2,94	[0,12; 71,50]	0,515
<b>T91NI04</b> bis Woche 52	123	2	1,6 <sup>c</sup>	124	3	2,4 <sup>c</sup>	0,67	[0,11; 3,95]	0,753
<b>T91NT08</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>T92NNIN002</b> bis Woche 52	111	4	3,6 <sup>c</sup>	111	1	0,9 <sup>c</sup>	4,00	[0,45; 35,22]	0,245
<b>T92NNIN003</b> bis Woche 52	112	7	6,3 <sup>c</sup>	111	1	0,9 <sup>c</sup>	6,94	[0,87; 55,46]	0,036
<b>T93NNPA004</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>CHN-Nicotine Mint Lozenge-002</b> bis Woche 24									
2 mg	241	2	0,8	242	0	0	5,02	[0,24; 104,03]	0,169
4 mg	119	0	0	118	1	0,9	0,33	[0,01; 8,03]	0,369
<b>S1420015</b> bis Woche 24									
2 mg	819	5	0,6	817	3	0,4	1,66	[0,40; 6,93]	0,533
4 mg	830	3	0,4	831	2	0,2	1,50	[0,25; 8,96]	0,713
<b>Abdelghany 2022</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Bolliger 2000</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Daughton 1998</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Garvey 2000</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Gourlay 1995</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Harackiewicz 1988</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Hjalmarson 1984</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Hughes 1989</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Hughes 1990</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Hughes 2003</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Jensen 1990</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Jorenby 1999</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Joseph 1996</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Pirie 1992</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								

Tabelle 70: Ergebnisse (Nicotin) – Fatigue (mehrsseitige Tabelle)

Studie Auswertungszeitraum	Nicotin		Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie		Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen	RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Prapavessis 2007</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.						
<b>Shiffman 2002</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.						
<b>Stein 2013</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.						
<b>Tonnesen 2012</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.						
<b>Wong</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.						
<p>a. eigene Berechnung von Effekt (im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm mit Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen) und KI (asymptotisch)</p> <p>b. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [308])</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>KI: Konfidenzintervall; LTR: long-term smoking reduction; n: Anzahl Raucherinnen und Raucher mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Raucherinnen und Raucher; RR: relatives Risiko; STR: short-term smoking reduction</p>							

Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie  
Fatigue

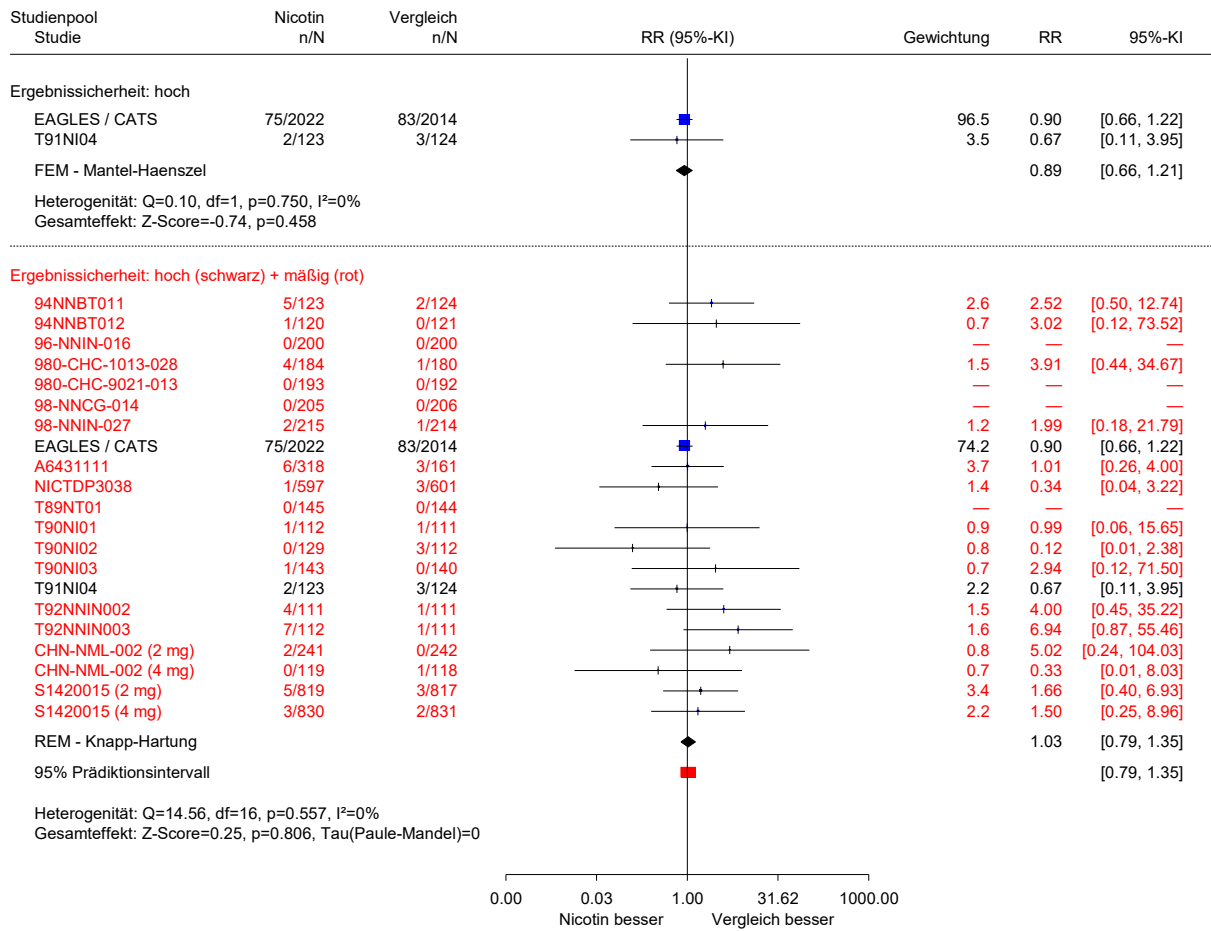


Abbildung 27: Forest Plot zum Endpunkt Fatigue – Nicotin

**A3.3.3.10 Kopfschmerzen**

Tabelle 71: Ergebnisse (Nicotin) – Kopfschmerzen (mehreseitige Tabelle)

Studie Auswertungszeitraum	Nicotin		Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie				Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>	
		n		%	n				%
<b>94NNBT011</b>									
bis Woche 52	123	14	11,4	124	21	16,9	0,67	[0,36; 1,26]	0,246
<b>94NNBT012</b>									
bis Woche 52	120	15	12,5 <sup>c</sup>	121	11	9,1 <sup>c</sup>	1,38	[0,66; 2,87]	0,529
<b>96-NNIN-016</b>									
bis Woche 104	200	6	3,0	200	3	1,5	2,00	[0,51; 7,89]	0,340
<b>980-CHC-1013-028</b>									
bis Woche 56	184	43	23,4 <sup>c</sup>	180	52	28,9 <sup>c</sup>	0,81	[0,57; 1,15]	0,247
<b>980-CHC-9021-013 (STR und LTR)</b>									
bis Woche 52	193 <sup>c</sup>	10	5,2	192 <sup>c</sup>	9	4,5	1,11	[0,46; 2,66]	0,885
<b>98-NNCG-014 (2 mg und 4 mg)</b>									
bis Woche 104	205 <sup>c</sup>	2	1,0	206 <sup>c</sup>	1	0,5	2,01	[0,18; 21,99]	0,602
<b>98-NNCG-017 (2 mg und 4 mg)</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>98-NNIN-027</b>									
bis Woche 65	215	18	8,4	214	10	4,7	1,79	[0,85; 3,79]	0,127
<b>EAGLES / CATS</b>									
bis Woche 16	2022	233	11,5	2014	199	9,9	1,17	[0,98; 1,39]	0,097
<b>A6431111</b>									
bis Woche 52	318	115	36,2	161	61	37,9	0,95	[0,75; 1,22]	0,740
<b>NICLIB-9142-001</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>NICTDP3038</b>									
bis Woche 26	597	48	8,0	601	38	6,3	1,27	[0,84; 1,92]	0,259
<b>T89NT01</b>									
bis Woche 26	145	6	4,1 <sup>c</sup>	144	5	3,5 <sup>c</sup>	1,19	[0,37; 3,82]	0,844
<b>T89NT07</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>T90NI01</b>									
bis Woche 78	112	54	48,2 <sup>c</sup>	111	52	46,8 <sup>c</sup>	1,03	[0,78; 1,36]	0,891
<b>T90NI02</b>									
bis Woche 52	129	105	81,4 <sup>c</sup>	112	85	75,9 <sup>c</sup>	1,07	[0,94; 1,23]	0,358

Tabelle 71: Ergebnisse (Nicotin) – Kopfschmerzen (mehreseitige Tabelle)

Studie Auswertungszeitraum	Nicotin		Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie				Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>	
				n	%				n
<b>T90NI03</b>									
bis Woche 52	143	93	65,0 <sup>c</sup>	140	68	48,6 <sup>c</sup>	1,34	[1,09; 1,65]	0,005
<b>T91NI04</b>									
bis Woche 52	123	79	64,2 <sup>c</sup>	124	62	50,0	1,28	[1,03; 1,60]	0,025
<b>T91NT08</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>T92NNIN002</b>									
bis Woche 52	111	85	76,6 <sup>c</sup>	111	67	60,4 <sup>c</sup>	1,27	[1,06; 1,52]	0,010
<b>T92NNIN003</b>									
bis Woche 52	112	70	62,5 <sup>c</sup>	111	61	55,0 <sup>c</sup>	1,14	[0,91; 1,42]	0,266
<b>T93NNPA004</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>CHN-Nicotine Mint Lozeng-002</b>									
bis Woche 24									
2 mg	241	2	0,8	242	2	0,8	1,00	[0,14; 7,07]	> 0,999
4 mg	119	1	0,8	118	1	0,8	0,99	[0,06; 15,67]	> 0,999
<b>S1420015</b>									
bis Woche 24									
2 mg	819	46	5,6	817	40	4,9	1,15	[0,76; 1,73]	0,533
4 mg	830	30	3,6	831	22	2,7	1,37	[0,79; 2,35]	0,291
<b>Abdelghany 2022</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>Bolliger 2000</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Daughton 1998</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Garvey 2000</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Gourlay 1995</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>Harackiewicz 1988</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>Hjalmarson 1984</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Hughes 1989</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Hughes 1990</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Hughes 2003</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Jensen 1990</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Jorenby 1999</b>									
9 Wochen	243	69 <sup>c</sup>	28,4	159	52 <sup>c</sup>	32,7	0,87	[0,64; 1,17]	0,428
<b>Joseph 1996</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								



Tabelle 71: Ergebnisse (Nicotin) – Kopfschmerzen (mehreseitige Tabelle)

Studie Auswertungszeitraum	Nicotin		Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie				Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>	
				n	%				n
<b>Pirie 1992</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Prapavessis 2007</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Shiffman 2002</b> bis Woche 24									
2 mg	459	23 <sup>c</sup>	5,0	458	27 <sup>c</sup>	5,9	0,85	[0,49; 1,46]	0,570
4 mg	450	36	8,0	451	15	3,3	2,41	[1,34; 4,33]	0,003
<b>Stein 2013</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>Tonnesen 2012</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Wong</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
a. eigene Berechnung von Effekt (im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm mit Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen) und KI (asymptotisch)									
b. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [308])									
c. eigene Berechnung									
KI: Konfidenzintervall; LTR: long-term smoking reduction; n: Anzahl Raucherinnen und Raucher mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Raucherinnen und Raucher; RR: relatives Risiko; STR: short-term smoking reduction									

Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie  
Kopfschmerzen

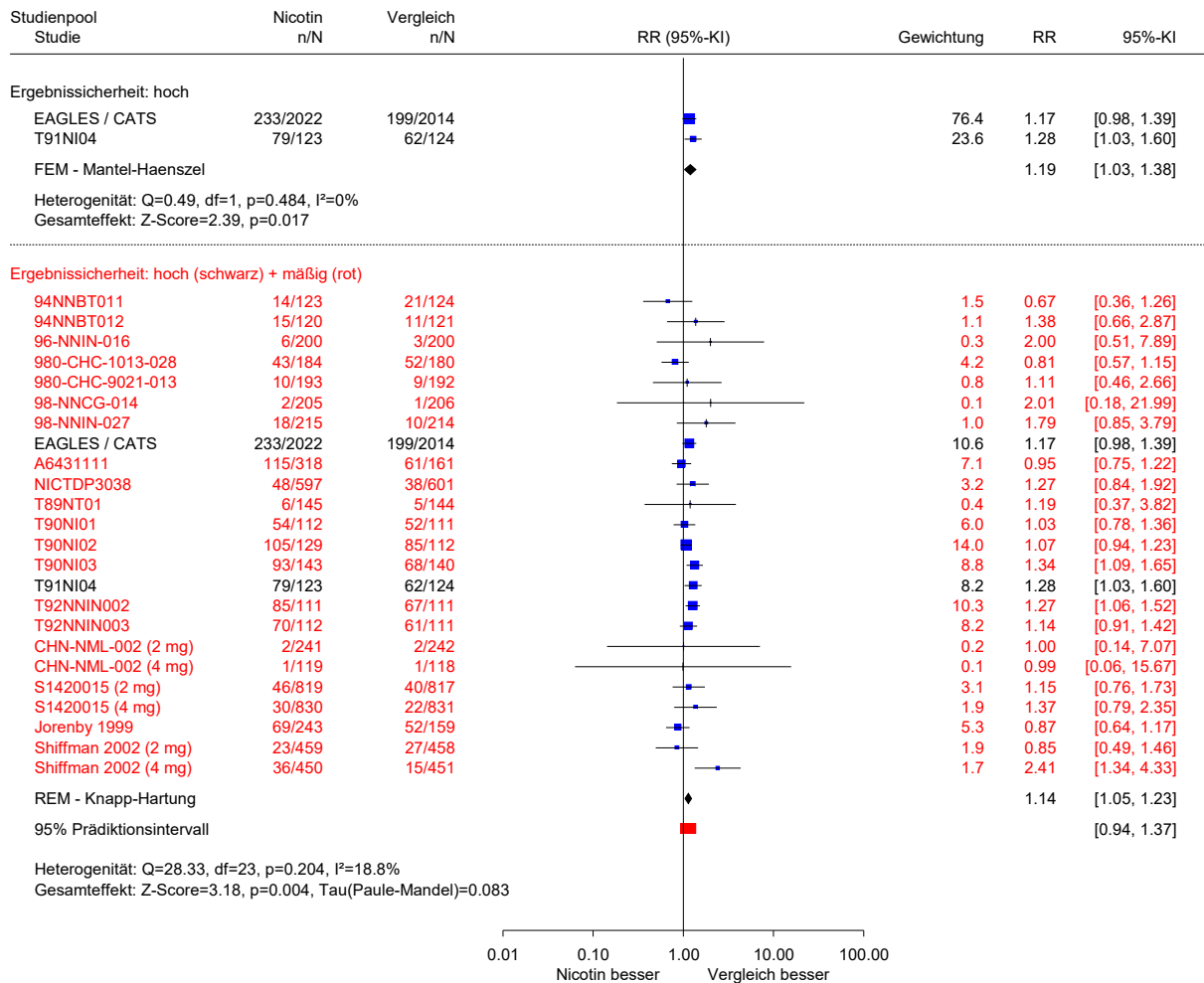


Abbildung 28: Forest Plot zum Endpunkt Kopfschmerzen – Nicotin

**A3.3.3.11 Übelkeit**

Tabelle 72: Ergebnisse (Nicotin) – Übelkeit (mehreseitige Tabelle)

Studie Auswertungszeitraum	Nicotin		Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie			Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie			
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
		n	%		n	%			
<b>94NNBT011</b> bis Woche 52	123	27	22,0 <sup>c</sup>	124	8	6,5 <sup>c</sup>	3,40	[1,61; 7,19]	< 0,001
<b>94NNBT012</b> bis Woche 52	120	14	11,7 <sup>c</sup>	121	3	2,5 <sup>c</sup>	4,71	[1,39; 15,96]	0,006
<b>96-NNIN-016</b> bis Woche 104	200	7	3,5	200	7	3,5	1,00	[0,36; 2,80]	> 0,999
<b>980-CHC-1013-028</b> bis Woche 56	184	19	10,3 <sup>c</sup>	180	11	6,1 <sup>c</sup>	1,69	[0,83; 3,45]	0,149
<b>980-CHC-9021-013 (STR und LTR)</b> bis Woche 52	193 <sup>c</sup>	28	14,4	192 <sup>c</sup>	14	7,1	1,99	[1,08; 3,66]	0,025
<b>98-NNCG-014 (2 mg und 4 mg)</b> bis Woche 104	205 <sup>c</sup>	3	1,5	206 <sup>c</sup>	2	1,0	1,51	[0,25; 8,93]	0,712
<b>98-NNCG-017 (2 mg und 4 mg)</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>98-NNIN-027</b> bis Woche 65	215	9	4,2	214	4	1,9	2,24	[0,70; 7,16]	0,212
<b>EAGLES / CATS</b> bis Woche 16	2022	199	9,8	2014	137	6,8	1,45	[1,17; 1,78]	< 0,001
<b>A6431111</b> bis Woche 52	318	107	33,6	161	44	27,3	1,23	[0,92; 1,65]	0,179
<b>NICLIB-9142-001</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>NICTDP3038</b> bis Woche 26	597	59	9,9	601	26	4,3	2,28	[1,46; 3,57]	< 0,001
<b>T89NT01</b> bis Woche 26	145	6	4,1 <sup>c</sup>	144	2	1,4 <sup>c</sup>	2,98	[0,61; 14,52]	0,169
<b>T89NT07</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>T90NI01</b> bis Woche 78	112	4	3,6 <sup>c</sup>	111	3	2,7 <sup>c</sup>	1,32	[0,30; 5,77]	0,793
<b>T90NI02</b> bis Woche 52	129	10	7,8 <sup>c</sup>	112	9	8,0 <sup>c</sup>	0,96	[0,41; 2,29]	0,992

Tabelle 72: Ergebnisse (Nicotin) – Übelkeit (mehreseitige Tabelle)

Studie Auswertungszeitraum	Nicotin		Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie			Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
		n		%	n			
<b>T90NI03</b>								
bis Woche 52	143	21 14,7 <sup>c</sup>	140	6 4,3 <sup>c</sup>	3,43	[1,43; 8,24]	0,003	
<b>T91NI04</b>								
bis Woche 52	123	13 10,6 <sup>c</sup>	124	8 6,5 <sup>c</sup>	1,64	[0,70; 3,81]	0,262	
<b>T91NT08</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.							
<b>T92NNIN002</b>								
bis Woche 52	111	9 8,1 <sup>c</sup>	111	9 8,1 <sup>c</sup>	1,00	[0,41; 2,42]	> 0,999	
<b>T92NNIN003</b>								
bis Woche 52	112	16 14,3 <sup>c</sup>	111	13 11,7 <sup>c</sup>	1,22	[0,62; 2,42]	0,682	
<b>T93NNPA004</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.							
<b>CHN-Nicotine Mint Lozenge-002</b>								
bis Woche 24								
2 mg	241	15 6,2	242	10 4,1	1,51	[0,69; 3,29]	0,317	
4 mg	119	7 5,9	118	8 6,8	0,87	[0,33; 2,32]	0,846	
<b>S1420015</b>								
bis Woche 24								
2 mg	819	65 7,9	817	33 4,0	1,96	[1,31; 2,95]	< 0,001	
4 mg	830	70 8,4	831	36 4,3	1,95	[1,32; 2,88]	< 0,001	
<b>Abdelghany 2022</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.							
<b>Bolliger 2000</b>								
bis Woche 104	200	9 4,5 <sup>c</sup>	200	8 4,0 <sup>c</sup>	1,13	[0,44; 2,86]	0,874	
<b>Daughton 1998</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.							
<b>Garvey 2000</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.							
<b>Gourlay 1995</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.							
<b>Harackiewicz 1988</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.							
<b>Hjalmarson 1984</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.							
<b>Hughes 1989</b>								
bis 52 Wochen	210	69 <sup>c</sup> 33	105	18 <sup>c</sup> 17	1,92	[1,21; 3,04]	0,004	
<b>Hughes 1990</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.							
<b>Hughes 2003</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.							
<b>Jensen 1990</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.							

Tabelle 72: Ergebnisse (Nicotin) – Übelkeit (mehreseitige Tabelle)

Studie Auswertungszeitraum	Nicotin		Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie				Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
		n	%		n	%			
<b>Jorenby 1999</b> 9 Wochen	243	19	7,8	159	8	5,0	1,55	[0,70; 3,46]	0,342
<b>Joseph 1996</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Pirie 1992</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Prapavessis 2007</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Shiffman 2002</b> bis Woche 24									
2 mg	459	56 <sup>c</sup>	12,2	458	22 <sup>c</sup>	4,8	2,54	[1,58; 4,09]	< 0,001
4 mg	450	68 <sup>c</sup>	15,1	451	24 <sup>c</sup>	5,3	2,84	[1,82; 4,44]	< 0,001
<b>Stein 2013</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>Tonnesen 2012</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Wong</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
a. eigene Berechnung von Effekt (im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm mit Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen) und KI (asymptotisch)									
b. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [308])									
c. eigene Berechnung									
KI: Konfidenzintervall; LTR: long-term smoking reduction; n: Anzahl Raucherinnen und Raucher mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Raucherinnen und Raucher; RR: relatives Risiko; STR: short-term smoking reduction									

Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie  
 Übelkeit

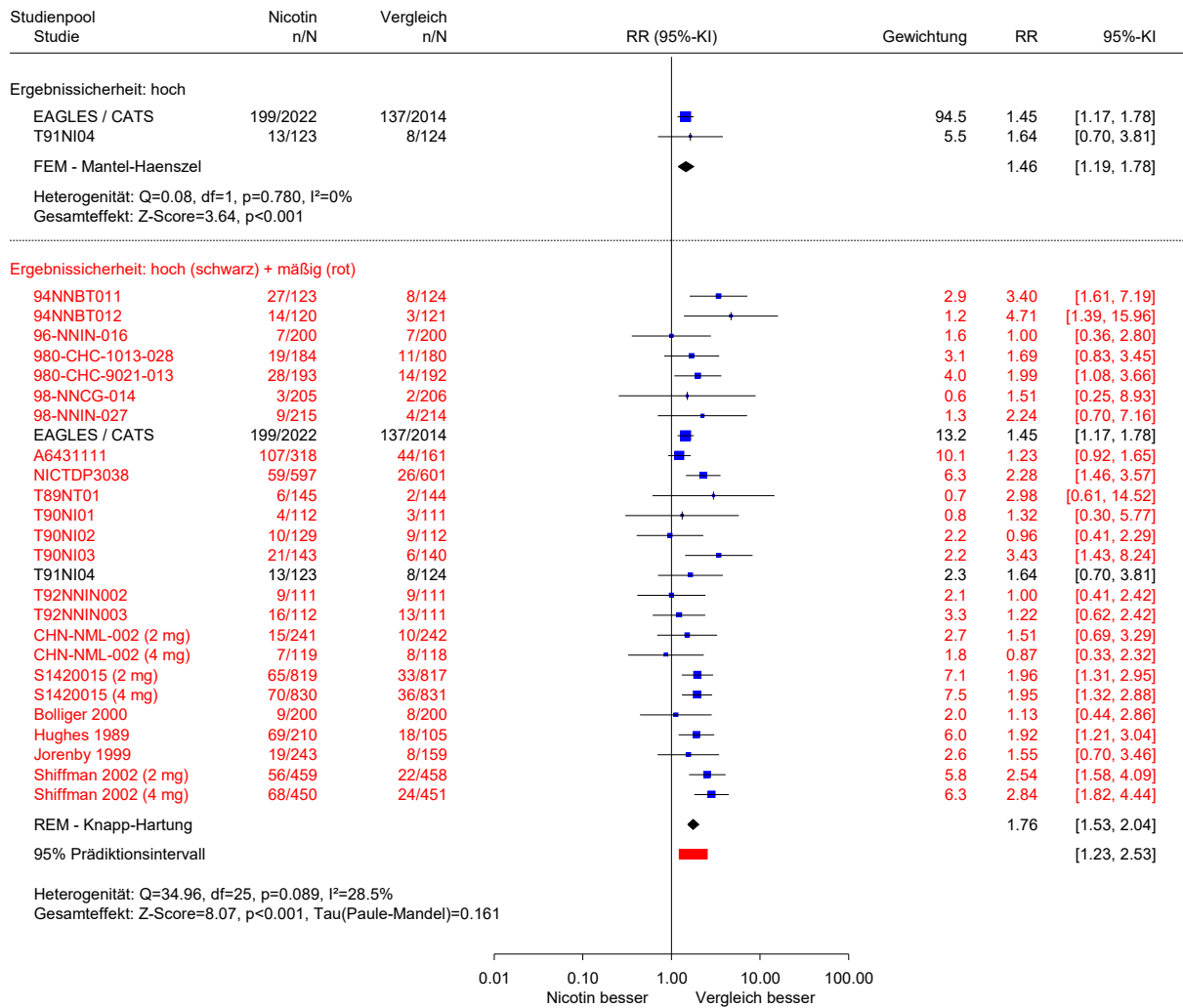


Abbildung 29: Forest Plot zum Endpunkt Übelkeit – Nicotin

**A3.3.3.12 Juckreiz**

Tabelle 73: Ergebnisse (Nicotin) – Juckreiz (mehreseitige Tabelle)

Studie Auswertungszeitraum	Nicotin		Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie			Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie			
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
		n	%		n	%			
<b>94NNBT011</b> bis Woche 52	123	5	4,1 <sup>c</sup>	124	0	0	11,09	[0,62; 198,40]	0,024
<b>94NNBT012</b> bis Woche 52	120	0	0	121	0	0	–	–	> 0,999
<b>96-NNIN-016</b> bis Woche 104	200	0	0	200	0	0	–	–	> 0,999
<b>980-CHC-1013-028</b> bis Woche 56	184	2	1,1 <sup>c</sup>	180	0	0	4,89	[0,24; 101,19]	0,211
<b>980-CHC-9021-013 (STR + LTR)</b> bis Woche 52	193 <sup>c</sup>	1	0,5	192 <sup>c</sup>	1	0,5	0,99	[0,06; 15,79]	> 0,999
<b>98-NNCG-014 (2 mg und 4 mg)</b> bis Woche 104	205 <sup>c</sup>	0	0	206 <sup>c</sup>	0	0	–	–	> 0,999
<b>98-NNCG-017 (2 mg und 4 mg)</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>98-NNIN-027</b> bis Woche 65	215	0	0	214	0	0	–	–	> 0,999
<b>EAGLES / CATS</b> bis Woche 16	2022	51	2,5	2014	16	0,8	3,17	[1,82; 5,55]	< 0,001
<b>A6431111</b> bis Woche 52	318	1	0,3 <sup>c</sup>	161	0	0	1,52	[0,06; 37,19]	0,572
<b>NICLIB-9142-001</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>NICTDP3038</b> bis Woche 26	597	2	0,3 <sup>c</sup>	601	1	0,2	2,01	[0,18; 22,14]	0,602
<b>T89NT01</b> bis Woche 26	145	6	4,1 <sup>c</sup>	144	5	3,5 <sup>c</sup>	1,19	[0,37; 3,82]	0,844
<b>T89NT07</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>T90NI01</b> bis Woche 78	112	2	1,8 <sup>c</sup>	111	3	2,7 <sup>c</sup>	0,66	[0,11; 3,88]	0,711
<b>T90NI02</b> bis Woche 52	129	1	0,8 <sup>c</sup>	112	1	0,9 <sup>c</sup>	0,87	[0,05; 13,72]	0,992

Tabelle 73: Ergebnisse (Nicotin) – Juckreiz (mehrsseitige Tabelle)

Studie Auswertungszeitraum	Nicotin		Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie			Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie			
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>	
		n		%	n				%
<b>T90NI03</b> bis Woche 52	143	0	0	140	0	0	–	–	> 0,999
<b>T91NI04</b> bis Woche 52	123	0	0	124	4	3,2 <sup>c</sup>	0,11	[0,01; 2,06]	0,046
<b>T91NT08</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>T92NNIN002</b> bis Woche 52	111	5	4,5 <sup>c</sup>	111	0	0	11,00	[0,62; 196,58]	0,027
<b>T92NNIN003</b> bis Woche 52	112	0	0	111	0	0	–	–	> 0,999
<b>T93NNPA004</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>CHN-Nicotine Mint Lozenge-002</b> bis Woche 24									
2 mg	241	1	0,4	242	0	0	3,01	[0,12; 73,58]	0,370
4 mg	119	0	0	118	1	0,9	0,33	[0,01; 8,03]	0,369
<b>S1420015</b> bis Woche 24									
2 mg	819	1	0,1	817	0	0	2,99	[0,12; 73,36]	0,515
4 mg	830	0	0	831	0	0	–	–	> 0,999
<b>Abdelghany 2022</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Bolliger 2000</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Daughton 1998</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Garvey 2000</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Gourlay 1995</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Harackiewicz 1988</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Hjalmarson 1984</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Hughes 1989</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Hughes 1990</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Hughes 2003</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Jensen 1990</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Jorenby 1999</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Joseph 1996</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Pirie 1992</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								



Tabelle 73: Ergebnisse (Nicotin) – Juckreiz (mehreseitige Tabelle)

Studie Auswertungszeitraum	Nicotin		Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie		Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen	RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Prapavessis 2007</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.						
<b>Shiffman 2002</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.						
<b>Stein 2013</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.						
<b>Tonnesen 2012</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.						
<b>Wong</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.						
<p>a. eigene Berechnung von Effekt (im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm mit Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen) und KI (asymptotisch)</p> <p>b. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [308])</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>KI: Konfidenzintervall; LTR: long-term smoking reduction; n: Anzahl Raucherinnen und Raucher mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Raucherinnen und Raucher; RR: relatives Risiko; STR: short-term smoking reduction</p>							

Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie  
 Juckreiz

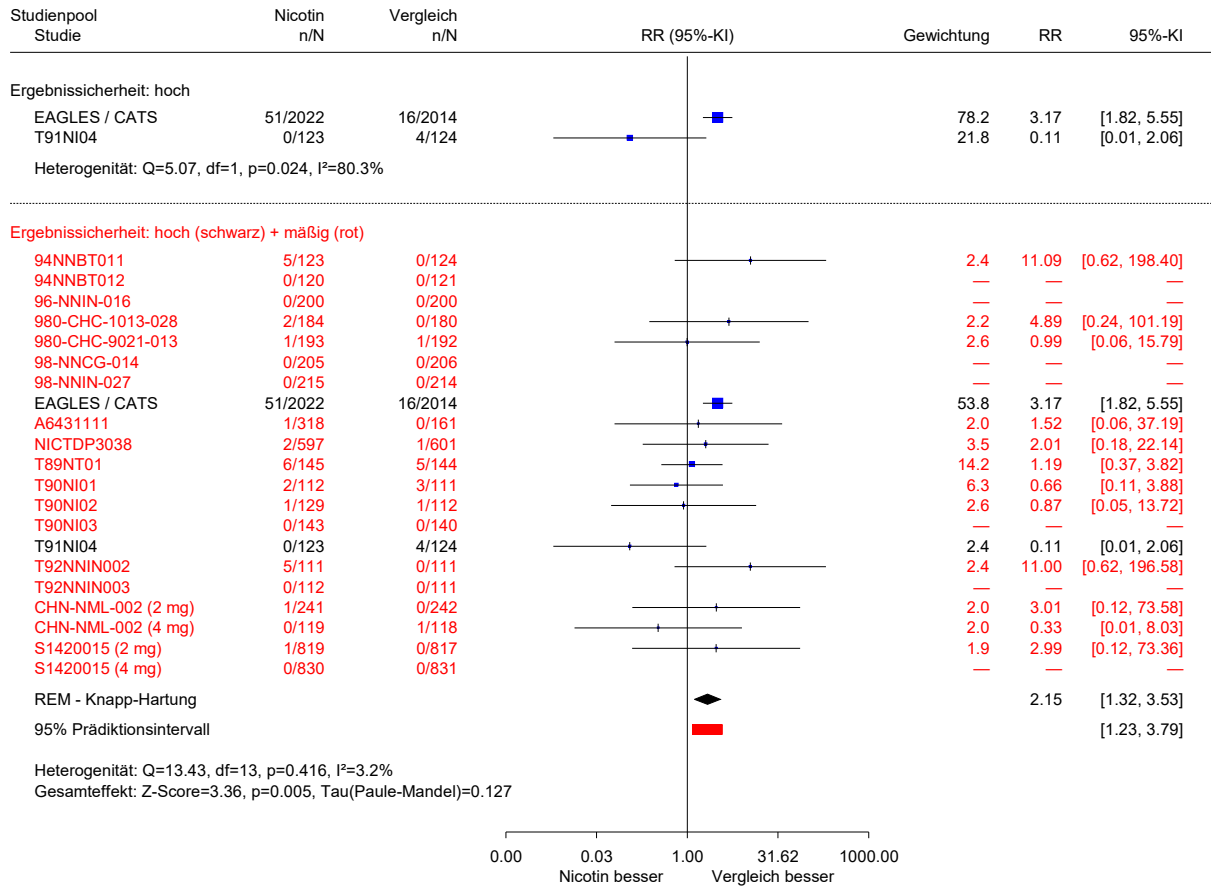


Abbildung 30: Forest Plot zum Endpunkt Juckreiz – Nicotin

**A3.3.3.13 Hautausschlag**

Tabelle 74: Ergebnisse (Nicotin) – Hautausschlag (mehreseitige Tabelle)

Studie Auswertungszeitraum	Nicotin		Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie			Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie			
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
		n	%		n	%			
<b>94NNBT011</b>									
bis Woche 52	123	1	0,8 <sup>c</sup>	124	0	0	3,02	[0,12; 73,52]	0,369
<b>94NNBT012</b>									
bis Woche 52	120	0	0	121	2	1,7 <sup>c</sup>	0,20	[0,01; 4,16]	0,211
<b>96-NNIN-016</b>									
bis Woche 108	200	0	0	200	0	0	–	–	> 0,999
<b>980-CHC-1013-028</b>									
bis Woche 56	184	0	0	180	1	0,6 <sup>c</sup>	0,33	[0,01; 7,95]	0,368
<b>980-CHC-9021-013 (STR und LTR)</b>									
bis Woche 52	193 <sup>c</sup>	0	0	192 <sup>c</sup>	1	0,5 <sup>c</sup>	0,33	[0,01; 8,09]	0,370
<b>98-NNCG-014 (2 mg und 4 mg)</b>									
bis Woche 104	205 <sup>c</sup>	0	0	206 <sup>c</sup>	0	0	–	–	> 0,999
<b>98-NNCG-017 (2 mg und 4 mg)</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>98-NNIN-027</b>									
bis Woche 65	215	2	0,9	214	0	0	4,98	[0,24; 103,06]	0,212
<b>EAGLES / CATS</b>									
bis Woche 16	2022	33	1,6	2014	22	1,1	1,49	[0,87; 2,55]	0,147
<b>A6431111</b>									
bis Woche 52	318	1	0,3 <sup>c</sup>	161	0	0	1,52	[0,06; 37,19]	0,572
<b>NICLIB-9142-001</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>NICTDP3038</b>									
bis Woche 26	597	7	1,2	601	1	0,2 <sup>c</sup>	7,05	[0,87; 57,10]	0,033
<b>T89NT01</b>									
bis Woche 26	145	1	0,7 <sup>c</sup>	144	0	0	2,98	[0,12; 72,54]	0,529
<b>T89NT07</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>T90NI01</b>									
bis Woche 78	112	4	3,6 <sup>c</sup>	111	2	1,8 <sup>c</sup>	1,98	[0,37; 10,60]	0,532
<b>T90NI02</b>									
bis Woche 52	129	1	0,8 <sup>c</sup>	112	1	0,9 <sup>c</sup>	0,87	[0,05; 13,72]	0,992

Tabelle 74: Ergebnisse (Nicotin) – Hautausschlag (mehreseitige Tabelle)

Studie Auswertungszeitraum	Nicotin		Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie			Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie			
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
		n	%		n	%			
<b>T90NI03</b> bis Woche 52	143	0	0	140	0	0	–	–	> 0,999
<b>T91NI04</b> bis Woche 52	123	1	0,8 <sup>c</sup>	124	1	0,8 <sup>c</sup>	1,01	[0,06; 15,94]	> 0,999
<b>T91NT08</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>T92NNIN002</b> bis Woche 52	111	1	0,9 <sup>c</sup>	111	0	0	3,00	[0,12; 72,86]	0,529
<b>T92NNIN003</b> bis Woche 52	112	0	0	111	3	2,7 <sup>c</sup>	0,14	[0,01; 2,71]	0,083
<b>T93NNPA004</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>CHN-Nicotine Mint Lozenge-002</b> bis Woche 24									
2 mg	241	1	0,4	242	1	0,4	1,00	[0,06; 15,96]	> 0,999
4 mg	119	0	0	118	0	0	–	–	> 0,999
<b>S1420015</b> bis Woche 24									
2 mg	819	4	0,5	817	4	0,5	1,00	[0,25; 3,98]	> 0,999
4 mg	830	3	0,4	831	0	0	7,01	[0,36; 135,47]	0,086
<b>Abdelghany 2022</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Bolliger 2000</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Daughton 1998</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet								
<b>Garvey 2000</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Gourlay 1995</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Harackiewicz 1988</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Hjalmarson 1984</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Hughes 1989</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Hughes 1990</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Hughes 2003</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Jensen 1990</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Jorenby 1999</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Joseph 1996</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								

Tabelle 74: Ergebnisse (Nicotin) – Hautausschlag (mehreseitige Tabelle)

Studie Auswertungszeitraum	Nicotin		Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie		Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen	RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Pirie 1992</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.						
<b>Prapavessis 2007</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.						
<b>Shiffman 2002</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.						
<b>Stein 2013</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.						
<b>Tonnesen 2012</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.						
<b>Wong</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.						
<p>a. eigene Berechnung von Effekt (im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm mit Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen) und KI (asymptotisch)</p> <p>b. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [308])</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>KI: Konfidenzintervall; LTR: long-term smoking reduction; n: Anzahl Raucherinnen und Raucher mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Raucherinnen und Raucher; RR: relatives Risiko; STR: short-term smoking reduction</p>							

Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie  
Hautausschlag

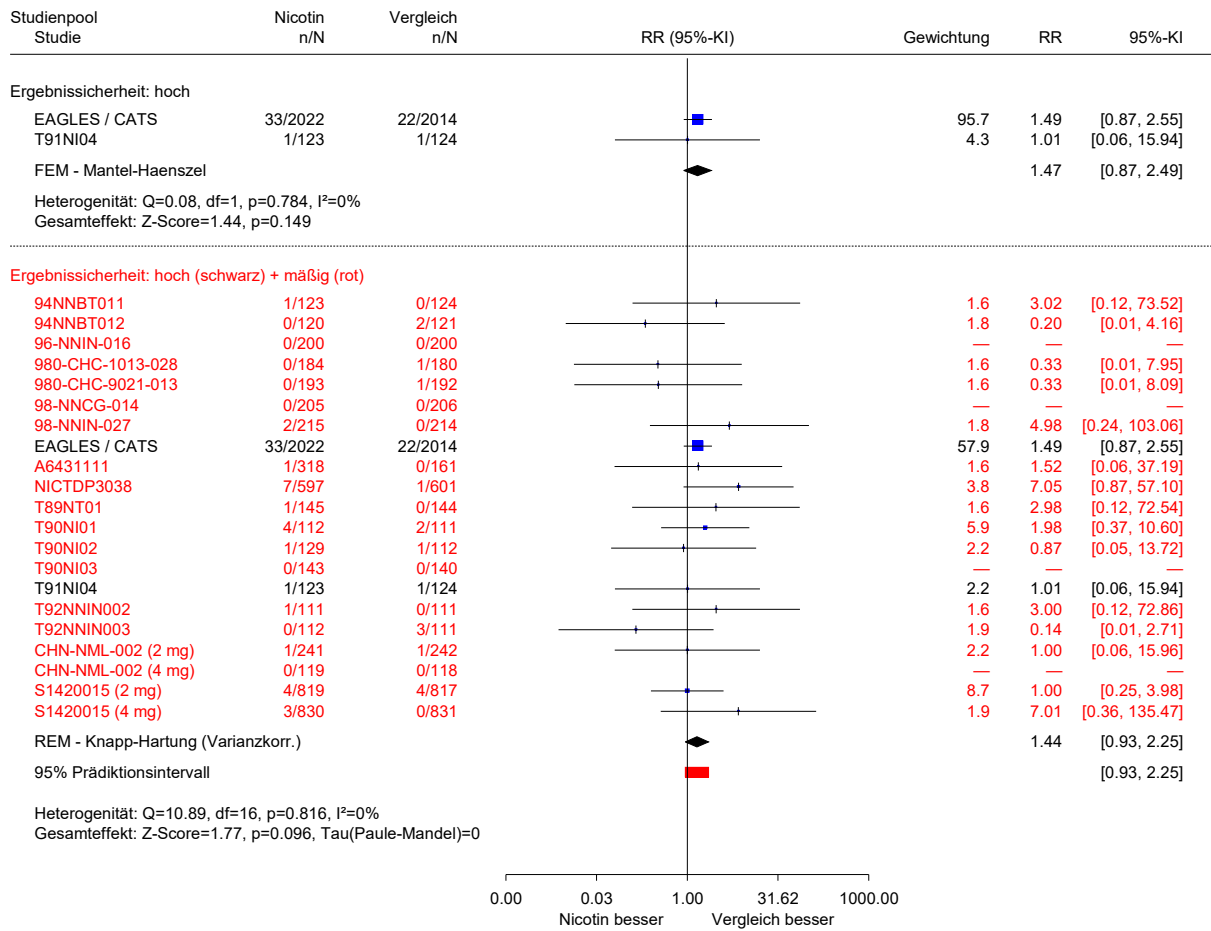


Abbildung 31: Forest Plot zum Endpunkt Hautausschlag – Nicotin

**A3.3.3.14 Reizungen im Mund- und Rachenraum**

Tabelle 75: Ergebnisse (Nicotin) – Reizungen im Mund und Rachenraum (mehreseitige Tabelle)

Studie Auswertungszeitraum	Nicotin		Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie				Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
		n	%		n	%			
<b>94NNBT011</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>94NNBT012</b> bis Woche 52	120	0	0	121	2	1,7 <sup>c</sup>	0,20	[0,01; 4,16]	0,211
<b>96-NNIN-016</b> bis Woche 104	200	14	7,0	200	4	2,0	3,50	[1,17; 10,45]	0,017
<b>980-CHC-1013-028</b> bis Woche 56	184	10	5,4	180	0	0	20,55	[1,21; 348,03]	0,002
<b>980-CHC-9021-013 (STR und LTR)</b> bis Woche 52	193 <sup>c</sup>	5	2,6	192 <sup>c</sup>	2	1,0	2,49	[0,49; 12,66]	0,287
<b>98-NNCG-014 (2 mg und 4 mg)</b> bis Woche 104	205 <sup>c</sup>	3	1,5	206 <sup>c</sup>	2	1,0	1,51	[0,25; 8,93]	0,712
<b>98-NNCG-017 (2 mg und 4 mg)</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>98-NNIN-027</b> bis Woche 65	215	15	7,0	214	6	2,8	2,49	[0,98; 6,29]	0,047
<b>EAGLES / CATS</b> bis Woche 16	2022	1	< 0,1	2014	1	< 0,1	1,00	[0,06; 15,91]	> 0,999
<b>A6431111</b> bis Woche 52	318	128	40,3	161	48	29,8	1,35	[1,03; 1,77]	0,026
<b>NICLIB-9142-001</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>NICTDP3038</b> bis Woche 26	597	26	4,4	601	14	2,3	1,87	[0,99; 3,54]	0,053
<b>T89NT01</b> bis Woche 26	145	0	0	144	0	0	–	–	> 0,999
<b>T89NT07</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>T90NI01</b> bis Woche 78	112	88	78,6 <sup>c</sup>	111	80	72,1 <sup>c</sup>	1,09	[0,94; 1,27]	0,284
<b>T90NI02</b> bis Woche 52	129	5	3,9 <sup>c</sup>	112	1	0,9 <sup>c</sup>	4,34	[0,51; 36,60]	0,175

Tabelle 75: Ergebnisse (Nicotin) – Reizungen im Mund und Rachenraum (mehrsseitige Tabelle)

Studie Auswertungszeitraum	Nicotin		Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie				Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>	
				n	%				n
<b>T90NI03</b> bis Woche 52	143	66	46,2 <sup>c</sup>	140	15	10,7 <sup>c</sup>	4,31	[2,59; 7,17]	< 0,001
<b>T91NI04</b> bis Woche 52	123	33	26,8 <sup>c</sup>	124	10	8,1 <sup>c</sup>	3,33	[1,72; 6,45]	< 0,001
<b>T91NT08</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>T92NNIN002</b> bis Woche 52	111	31	27,9 <sup>c</sup>	111	11	9,9 <sup>c</sup>	2,82	[1,49; 5,32]	< 0,001
<b>T92NNIN003</b> bis Woche 52	112	40	35,7 <sup>c</sup>	111	11	9,9 <sup>c</sup>	3,60	[1,95; 6,66]	< 0,001
<b>T93NNPA004</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								
<b>CHN-Nicotine Mint Lozeng-002</b> bis Woche 24									
2 mg	241	2	0,8	242	0	0	5,02	[0,24; 104,03]	0,169
4 mg	119	2	1,7	118	0	0	4,96	[0,24; 102,19]	0,211
<b>S1420015</b> bis Woche 24									
2 mg	819	4	0,5	817	1	0,1	3,99	[0,45; 35,62]	0,248
4 mg	830	8	1,0	831	3	0,4	2,67	[0,71; 10,03]	0,134
<b>Abdelghany 2022</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Bolliger 2000</b> bis Woche 104	200	14	7,0	200	4	2,0	3,50	[1,17; 10,45]	0,017
<b>Daughton 1998</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Garvey 2000</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Gourlay 1995</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Harackiewicz 1988</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Hjalmarson 1984</b> bis 26 Wochen	92	24	26,1 <sup>c</sup>	91	14	15,4 <sup>c</sup>	1,70	[0,94; 3,07]	0,077
<b>Hughes 1989</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Hughes 1990</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Hughes 2003</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.								
<b>Jensen 1990</b>	Für die Studie liegen keine geeigneten Daten vor.								



Tabelle 75: Ergebnisse (Nicotin) – Reizungen im Mund und Rachenraum (mehreseitige Tabelle)

Studie Auswertungszeitraum	Nicotin		Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie		Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen	RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>Jorenby 1999</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.						
<b>Joseph 1996</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.						
<b>Pirie 1992</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.						
<b>Prapavessis 2007</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.						
<b>Shiffman 2002</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.						
<b>Stein 2013</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.						
<b>Tonnesen 2012</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.						
<b>Wong</b>	Für die Studie wurden keine Daten berichtet.						
a. eigene Berechnung von Effekt (im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm mit Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen) und KI (asymptotisch) b. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [308]) c. eigene Berechnung  KI: Konfidenzintervall; LTR: long-term smoking reduction; n: Anzahl Raucherinnen und Raucher mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Raucherinnen und Raucher; RR: relatives Risiko; STR: short-term smoking reduction							

Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie  
Reizungen im Mund- und Rachenraum

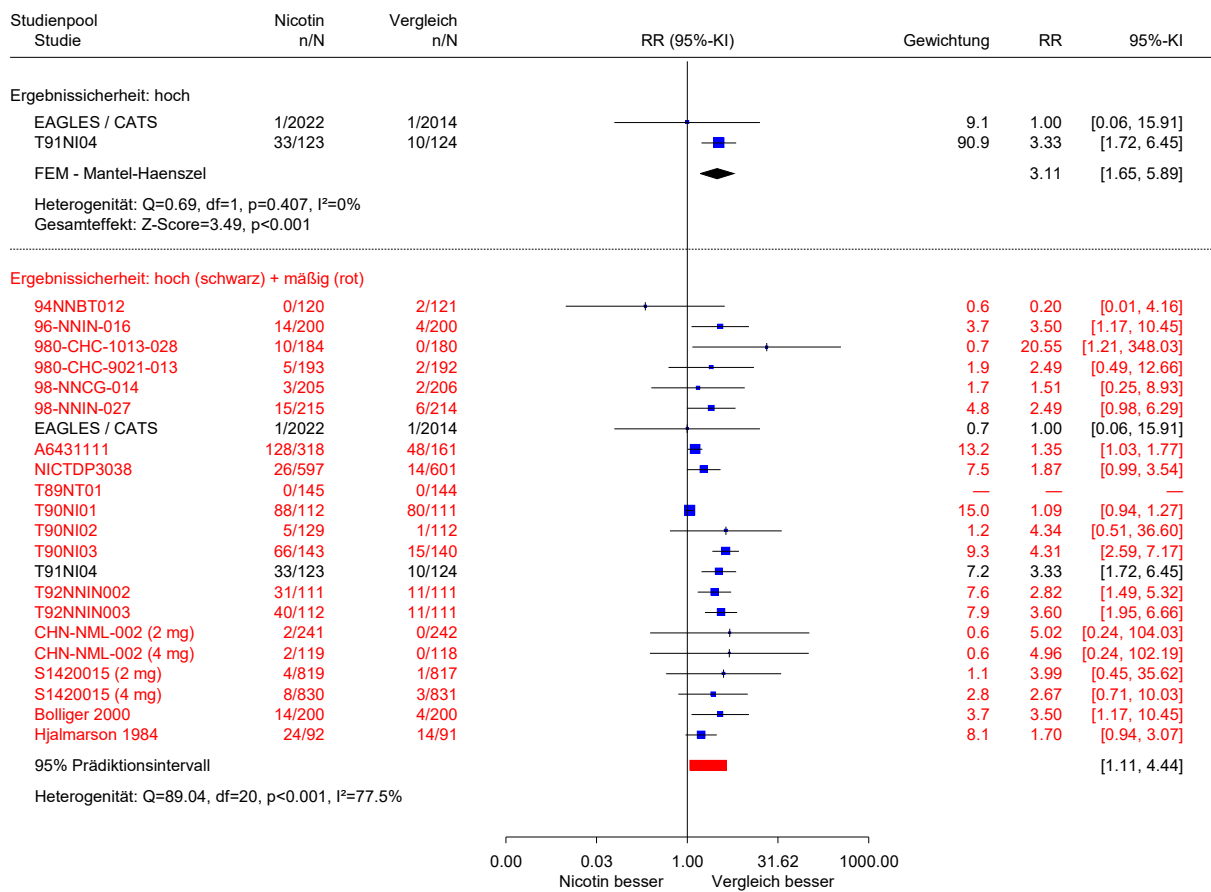


Abbildung 32: Forest Plot zum Endpunkt Reizungen im Mund- und Rachenraum – Nicotin

### A3.3.4 Sensitivitätsanalysen

Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie - Abbruchraten Trennwert 50 Proz  
 Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6

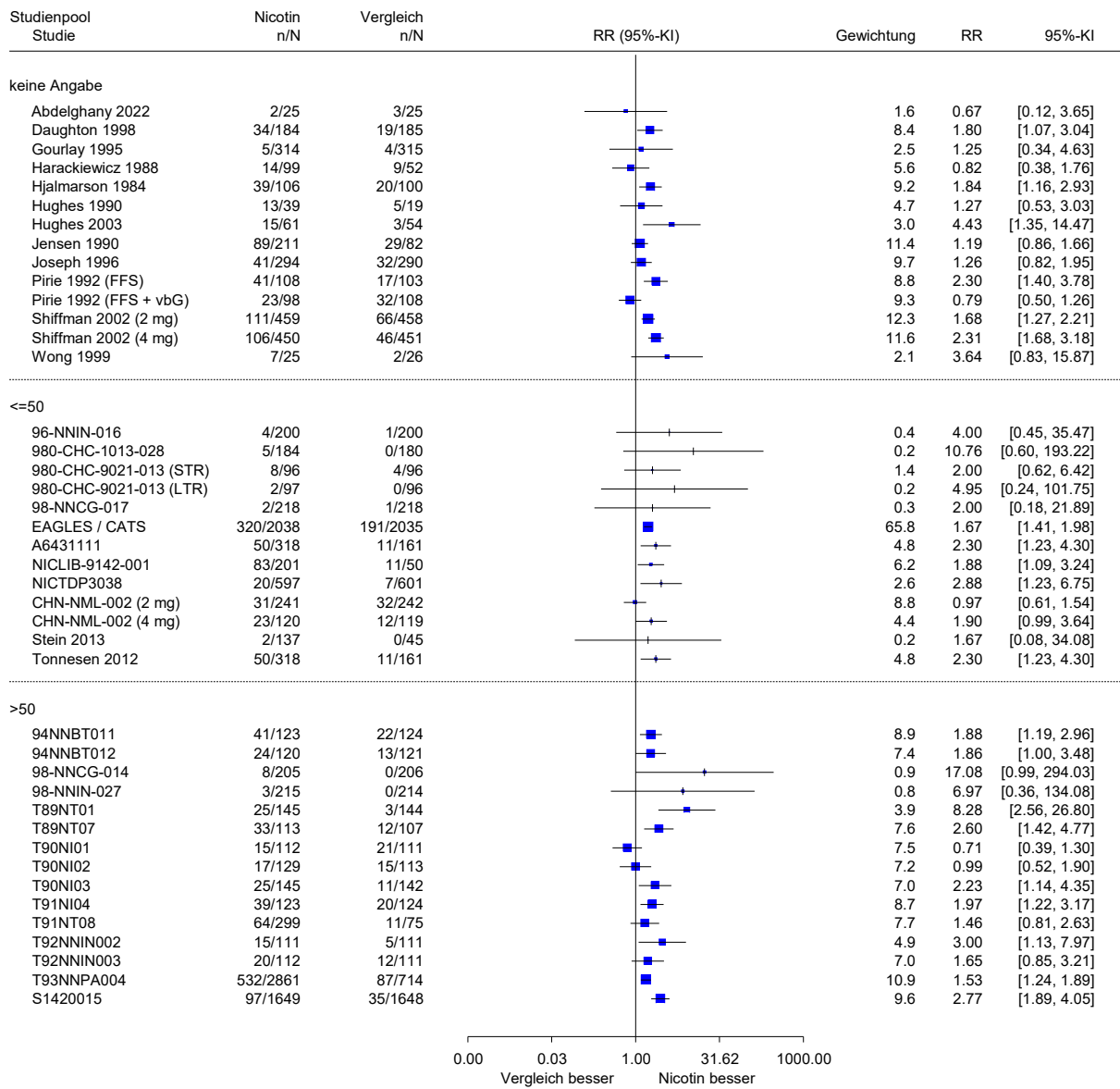
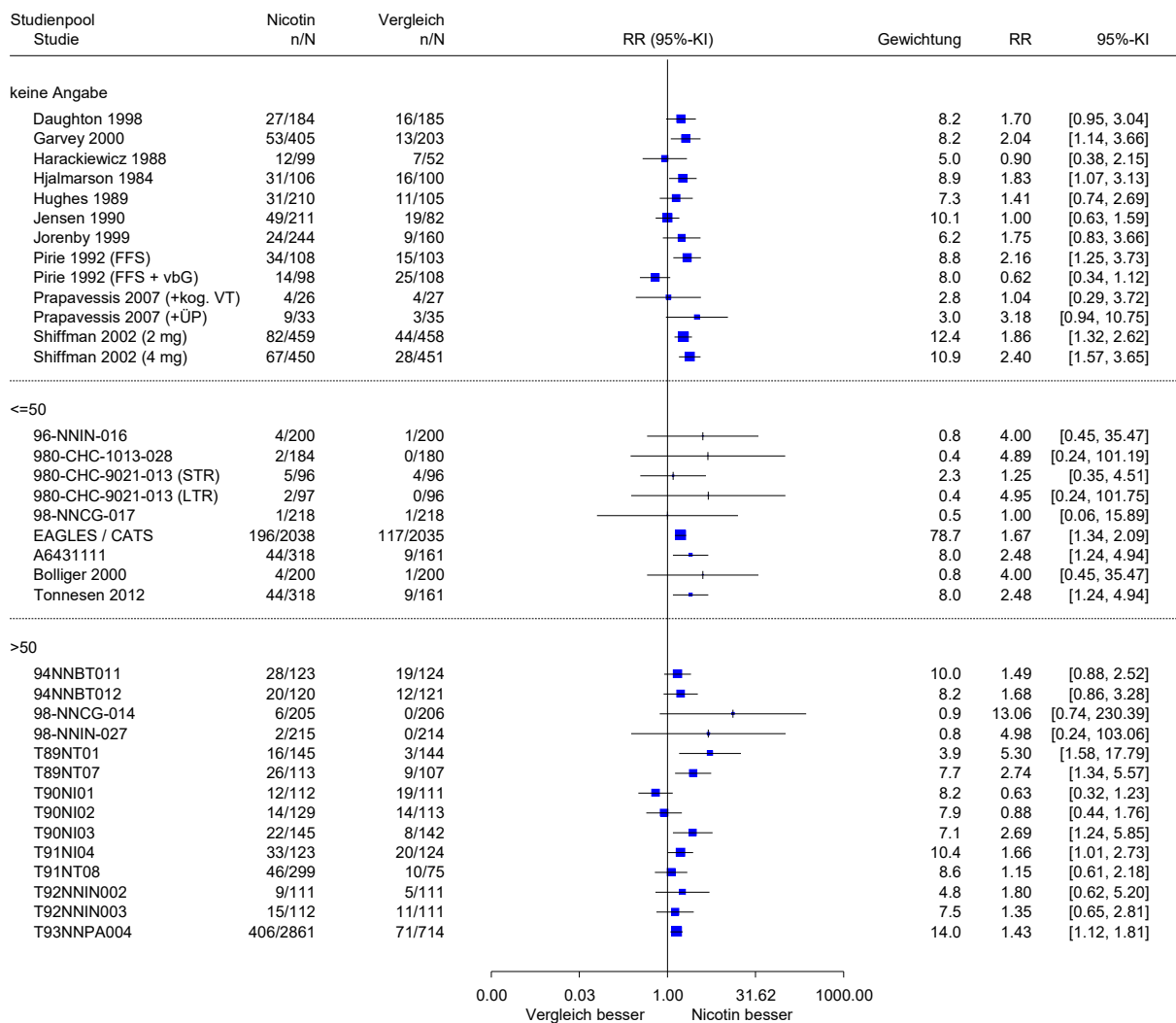


Abbildung 33: Forest Plot zu Sensitivitätsanalysen nach Studienabbruchraten (Nicotin) – Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6

Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie - Abbruchraten Trennwert 50 Proz  
Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12



Heterogenität zwischen Studienpools: Q=1.48, df=2, p=0.477, I<sup>2</sup>=0%

Abbildung 34: Forest Plot zu Sensitivitätsanalysen nach Studienabbruchraten (Nicotin) – Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12

### A3.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

#### A3.3.5.1 Subgruppenanalysen nach Schwere der Tabakabhängigkeit für Vareniclin

Subgruppenanalysen nach FTZA-Trennwerten für den Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit liegen für den Wirkstoff Vareniclin zu allen Studien bei denen pUs Studiensponsoren waren vor.

Tabelle 76: Subgruppen (Vareniclin, FTZA  $\geq 6$  vs. FTZA  $< 6$ ) – dauerhafte Rauchfreiheit (mehreseitige Tabelle)

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Vareniclin			Placebo			Vareniclin vs. Placebo		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>b</sup>	[95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
		n	% <sup>a</sup>		n	% <sup>a</sup>			
<b>Dauerhafte Rauchfreiheit (6 Monate)</b>									
<b>FTZA</b>									
A3051007 / A3051018									
≥ 6	61	19	31,1	73	4	5,5	5,68	[2,04; 15,81]	< 0,001
< 6	68	26	38,2	47	3	6,4	5,99	[1,92; 18,65]	< 0,001
A3051028									
≥ 6	154	36	23,4	175	11	6,3	3,72	[1,96; 7,05]	< 0,001
< 6	193	67	34,7	167	25	15,0	2,32	[1,54; 3,49]	< 0,001
A3051036									
≥ 6	165	40	24,2	155	15	9,7	2,51	[1,44; 4,35]	< 0,001
< 6	177	61	34,5	183	29	15,8	2,17	[1,47; 3,21]	< 0,001
A3051045									
≥ 6	60	29	48,3	51	7	13,7	3,52	[1,69; 7,35]	< 0,001
< 6	66	30	45,5	73	20	27,4	1,66	[1,05; 2,62]	0,029
A3051049									
≥ 6	179	47	26,3	199	18	9,0	2,90	[1,75; 4,81]	< 0,001
< 6	173	53	30,6	149	16	10,7	2,85	[1,71; 4,77]	< 0,001
A3051054									
≥ 6	151	37	24,5	149	8	5,4	4,56	[2,20; 9,47]	< 0,001
< 6	97	27	27,8	101	10	9,9	2,81	[1,44; 5,49]	0,001
A3051055									
≥ 6	72	19	26,4	84	20	23,8	1,11	[0,64; 1,91]	0,724
< 6	93	44	47,3	84	22	26,2	1,81	[1,19; 2,74]	0,004
A3051080									
≥ 6	245	83	33,9	123	14	11,4	2,98	[1,76; 5,02]	< 0,001
< 6	145	72	49,7	75	12	16,0	3,10	[1,80; 5,35]	< 0,001
A3051095									
≥ 6	261	80	30,7	83	9	10,8	2,83	[1,49; 5,38]	< 0,001
< 6	221	90	40,7	81	12	14,8	2,75	[1,59; 4,74]	< 0,001
A3051122									
≥ 6	150	35	23,3	167	19	11,4	2,05	[1,23; 3,43]	0,005
< 6	106	29	27,4	102	14	13,7	1,99	[1,12; 3,55]	0,016

Tabelle 76: Subgruppen (Vareniclin, FTZA  $\geq 6$  vs. FTZA  $< 6$ ) – dauerhafte Rauchfreiheit (mehreseitige Tabelle)

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Vareniclin			Placebo			Vareniclin vs. Placebo		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>b</sup>	[95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
		n	% <sup>a</sup>		n	% <sup>a</sup>			
EAGLES / CATS									
≥ 6	1181	224	19,0	1138	81	7,1	2,66	[2,09; 3,39]	< 0,001
< 6	856	221	25,8	897	110	12,3	2,11	[1,71; 2,59]	< 0,001
A3051139									
≥ 6	120	31	25,8	132	12	9,1	2,84	[1,53; 5,28]	< 0,001
< 6	128	41	32,0	113	7	6,2	5,17	[2,42; 11,06]	< 0,001
Gesamt							Interaktion:		0,293 <sup>d</sup>
<b>Dauerhafte Rauchfreiheit (12 Monate)</b>									
<b>FTZA</b>									
A3051007 / A3051018									
≥ 6	61	17	27,9	73	3	4,1	6,78	[2,09; 22,05]	< 0,001
< 6	68	20	29,4	47	2	4,3	6,91	[1,70; 28,17]	< 0,001
A3051028									
≥ 6	154	27	17,5	175	8	4,6	3,84	[1,80; 8,19]	< 0,001
< 6	193	53	27,5	167	23	13,8	1,99	[1,28; 3,11]	0,002
A3051036									
≥ 6	165	34	20,6	155	14	9,0	2,28	[1,27; 4,08]	0,004
< 6	177	48	27,1	183	21	11,5	2,36	[1,48; 3,78]	< 0,001
A3051045	Daten liegen nur zu Monat 6 bzw. Woche 24 vor								
A3051049									
≥ 6	179	33	18,4	199	14	7,0	2,62	[1,45; 4,74]	< 0,001
< 6	173	42	24,3	149	14	9,4	2,58	[1,47; 4,54]	< 0,001
A3051054									
≥ 6	151	26	17,2	149	8	5,4	3,21	[1,50; 6,85]	0,001
< 6	97	20	20,6	101	7	6,9	2,97	[1,32; 6,72]	0,005
A3051055	Daten liegen nur zu Monat 6 bzw. Woche 24 vor.								
A3051080	Daten liegen nur zu Monat 6 bzw. Woche 24 vor.								
A3051095	Daten liegen nur zu Monat 6 bzw. Woche 24 vor.								
A3051122									
≥ 6	150	31	20,7	167	17	10,2	2,03	[1,17; 3,51]	0,010
< 6	106	23	21,7	102	12	11,8	1,84	[0,97; 3,51]	0,061

Tabelle 76: Subgruppen (Vareniclin, FTZA  $\geq 6$  vs. FTZA  $< 6$ ) – dauerhafte Rauchfreiheit (mehreseitige Tabelle)

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Vareniclin			Placebo			Vareniclin vs. Placebo		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>b</sup>	[95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
		n	% <sup>a</sup>		n	% <sup>a</sup>			
EAGLES / CATS									
$\geq 6$	1181	135	11,4	1138	47	4,1	2,77	[2,01; 3,82]	< 0,001
< 6	856	135	15,8	897	70	7,8	2,02	[1,54; 2,66]	< 0,001
A3051139									
$\geq 6$	120	20	16,7	132	4	3,0	5,50	[1,93; 15,63]	< 0,001
< 6	128	33	25,8	113	5	4,4	5,83	[2,35; 14,42]	< 0,001
Gesamt							Interaktion:		0,299 <sup>d</sup>
a. eigene Berechnung b. eigene Berechnung von Effekt (im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm mit Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen) und KI (asymptotisch) c. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [308]) d. p-Wert aus Q-Test auf Heterogenität zwischen den Subgruppen  FTZA: Fagerström-Test für Zigarettenabhängigkeit; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Raucherinnen und Raucher mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Raucherinnen und Raucher; RR: relatives Risiko									

Vareniclin vs. Placebo - FTZA-Trennwert 6  
 Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6  
 Ergebnissicherheit: hoch + mäßig

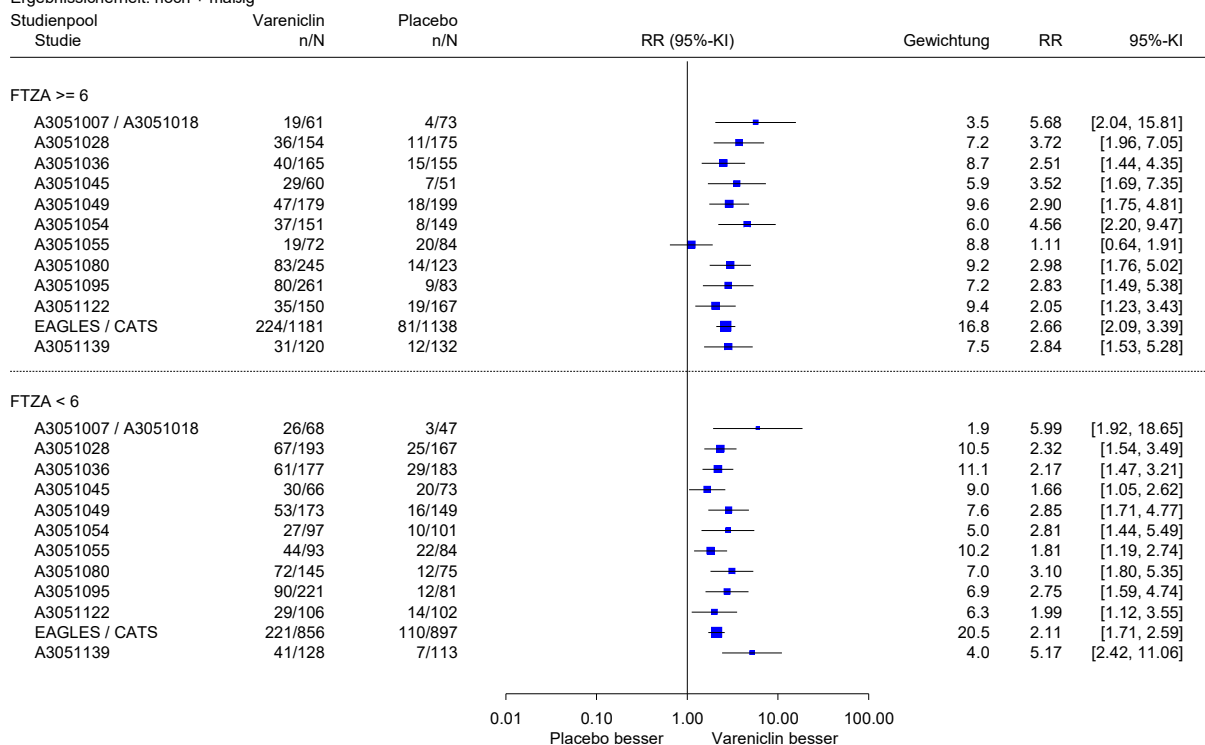


Abbildung 35: Forest Plot zu Subgruppenanalysen (Vareniclin, FTZA ≥ 6 vs. FTZA < 6) – Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6

Vareniclin vs. Placebo - FTZA-Trennwert 6  
 Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12  
 Ergebnissicherheit: hoch + mäßig

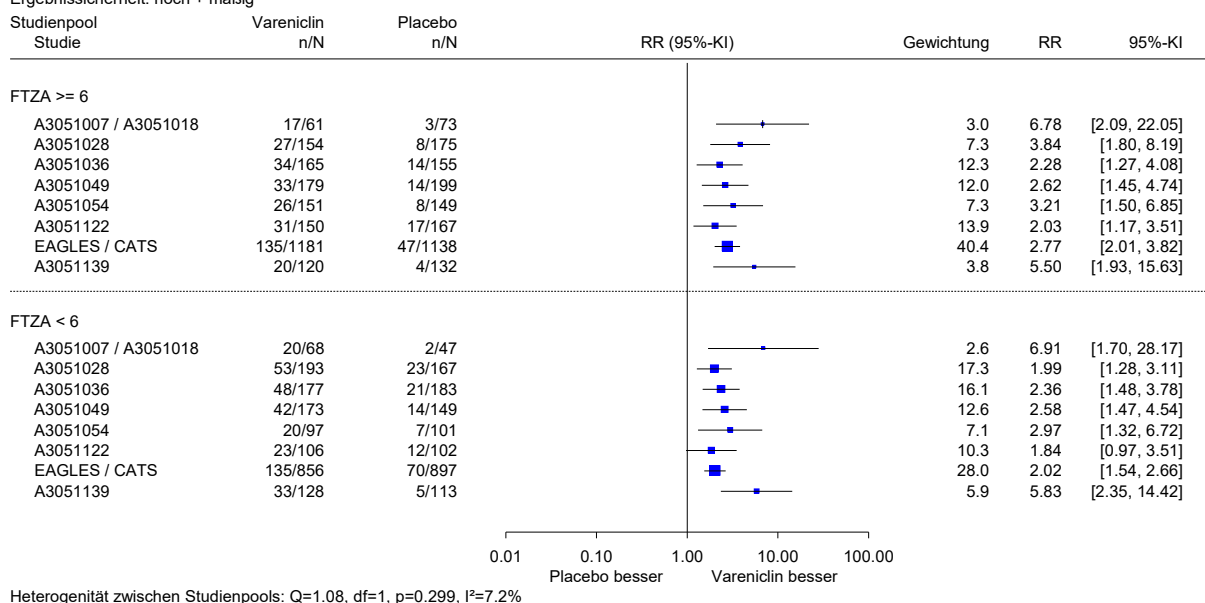


Abbildung 36: Forest Plot zu Subgruppenanalysen (Vareniclin, FTZA ≥ 6 vs. FTZA < 6) – Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12



Tabelle 77: Subgruppen (Vareniclin, FTZA  $\geq 5$  vs. FTZA  $< 5$ ) – dauerhafte Rauchfreiheit (mehreseitige Tabelle)

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Vareniclin			Placebo			Vareniclin vs. Placebo		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>b</sup>	[95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
		n	% <sup>a</sup>		n	% <sup>a</sup>			
<b>Dauerhafte Rauchfreiheit (6 Monate)</b>									
<b>FTZA</b>									
A3051007 / A3051018									
$\geq 5$	81	27	33,3	87	4	4,6	7,25	[2,65; 19,82]	< 0,001
$< 5$	48	18	37,5	33	3	9,1	4,13	[1,32; 12,89]	0,004
A3051028									
$\geq 5$	221	58	26,2	234	26	11,1	2,36	[1,55; 3,61]	< 0,001
$< 5$	126	45	35,7	108	10	9,3	3,86	[2,04; 7,28]	< 0,001
A3051036									
$\geq 5$	229	58	25,3	209	23	11,0	2,30	[1,47; 3,59]	< 0,001
$< 5$	113	43	38,1	129	21	16,3	2,34	[1,48; 3,69]	< 0,001
A3051045									
$\geq 5$	79	40	50,6	62	9	14,5	3,49	[1,84; 6,63]	< 0,001
$< 5$	47	19	40,4	62	18	29,0	1,39	[0,83; 2,35]	0,221
A3051049									
$\geq 5$	250	64	25,6	259	25	9,7	2,65	[1,73; 4,07]	< 0,001
$< 5$	102	36	35,3	89	9	10,1	3,49	[1,78; 6,84]	< 0,001
A3051054									
$\geq 5$	192	49	25,5	182	13	7,1	3,57	[2,01; 6,36]	< 0,001
$< 5$	56	15	26,8	68	5	7,4	3,64	[1,41; 9,40]	0,003
A3051055									
$\geq 5$	102	27	26,5	114	28	24,6	1,08	[0,68; 1,70]	0,775
$< 5$	63	36	57,1	54	14	25,9	2,20	[1,34; 3,63]	< 0,001
A3051080									
$\geq 5$	289	100	34,6	159	20	12,6	2,75	[1,77; 4,27]	< 0,001
$< 5$	101	55	54,5	39	6	15,4	3,54	[1,66; 7,55]	< 0,001
A3051095									
$\geq 5$	337	110	32,6	115	11	9,6	3,41	[1,91; 6,11]	< 0,001
$< 5$	145	60	41,4	49	10	20,4	2,03	[1,13; 3,64]	0,009
A3051122									
$\geq 5$	195	46	23,6	206	23	11,2	2,11	[1,33; 3,35]	0,001
$< 5$	61	18	29,5	63	10	15,9	1,86	[0,93; 3,70]	0,073

Tabelle 77: Subgruppen (Vareniclin, FTZA  $\geq 5$  vs. FTZA  $< 5$ ) – dauerhafte Rauchfreiheit (mehreseitige Tabelle)

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Vareniclin			Placebo			Vareniclin vs. Placebo		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>b</sup>	[95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
		n	% <sup>a</sup>		n	% <sup>a</sup>			
EAGLES / CATS									
≥ 5	1517	297	19,6	1490	119	8,0	2,45	[2,01; 2,99]	< 0,001
< 5	520	148	28,5	545	72	13,2	2,15	[1,67; 2,78]	< 0,001
A3051139									
≥ 5	165	44	26,7	178	16	9,0	2,97	[1,74; 5,05]	< 0,001
< 5	83	28	33,7	67	3	4,5	7,53	[2,39; 23,71]	< 0,001
Gesamt							Interaktion:		0,845 <sup>d</sup>
<b>Dauerhafte Rauchfreiheit (12 Monate)</b>									
<b>FTZA</b>									
A3051007 / A3051018									
≥ 5	81	23	28,4	87	3	3,4	8,23	[2,57; 26,38]	< 0,001
< 5	48	14	29,2	33	2	6,1	4,81	[1,17; 19,79]	0,011
A3051028									
≥ 5	221	42	19,0	234	22	9,4	2,02	[1,25; 3,27]	0,003
< 5	126	38	30,2	108	9	8,3	3,62	[1,83; 7,14]	< 0,001
A3051036									
≥ 5	229	50	21,8	209	20	9,6	2,28	[1,41; 3,70]	< 0,001
< 5	113	32	28,3	129	15	11,6	2,44	[1,39; 4,26]	0,001
A3051045	Daten liegen nur zu Monat 6 bzw. Woche 24 vor								
A3051049									
≥ 5	250	46	18,4	259	20	7,7	2,38	[1,45; 3,91]	< 0,001
< 5	102	29	28,4	89	8	9,0	3,16	[1,53; 6,56]	< 0,001
A3051054									
≥ 5	192	35	18,2	182	12	6,6	2,76	[1,48; 5,16]	< 0,001
< 5	56	11	19,6	68	3	4,4	4,45	[1,31; 15,18]	0,008
A3051055	Daten liegen nur zu Monat 6 bzw. Woche 24 vor								
A3051080	Daten liegen nur zu Monat 6 bzw. Woche 24 vor								
A3051095	Daten liegen nur zu Monat 6 bzw. Woche 24 vor								
A3051122									
≥ 5	195	41	21,0	206	20	9,7	2,17	[1,32; 3,56]	0,002
< 5	61	13	21,3	63	9	14,3	1,49	[0,69; 3,23]	0,323

Tabelle 77: Subgruppen (Vareniclin, FTZA  $\geq 5$  vs. FTZA  $< 5$ ) – dauerhafte Rauchfreiheit (mehreseitige Tabelle)

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Vareniclin			Placebo			Vareniclin vs. Placebo		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>b</sup>	[95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
		n	% <sup>a</sup>		n	% <sup>a</sup>			
EAGLES / CATS									
$\geq 5$	1517	179	11,8	1490	69	4,6	2,55	[1,95; 3,33]	< 0,001
$< 5$	520	91	17,5	545	48	8,8	1,99	[1,43; 2,76]	< 0,001
A3051139									
$\geq 5$	165	30	18,2	178	7	3,9	4,62	[2,09; 10,24]	< 0,001
$< 5$	83	23	27,7	67	2	3,0	9,28	[2,27; 37,97]	< 0,001
Gesamt							Interaktion:		0,768 <sup>d</sup>
a. eigene Berechnung b. eigene Berechnung von Effekt (im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm mit Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen) und KI (asymptotisch) c. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [308]) d. p-Wert aus Q-Test auf Heterogenität zwischen den Subgruppen FTZA: Fagerström-Test für Zigarettenabhängigkeit; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Raucherinnen und Raucher mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Raucherinnen und Raucher; RR: relatives Risiko									

Vareniclin vs. Placebo - FTZA-Trennwert 5  
 Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6  
 Ergebnissicherheit: hoch + mäßig

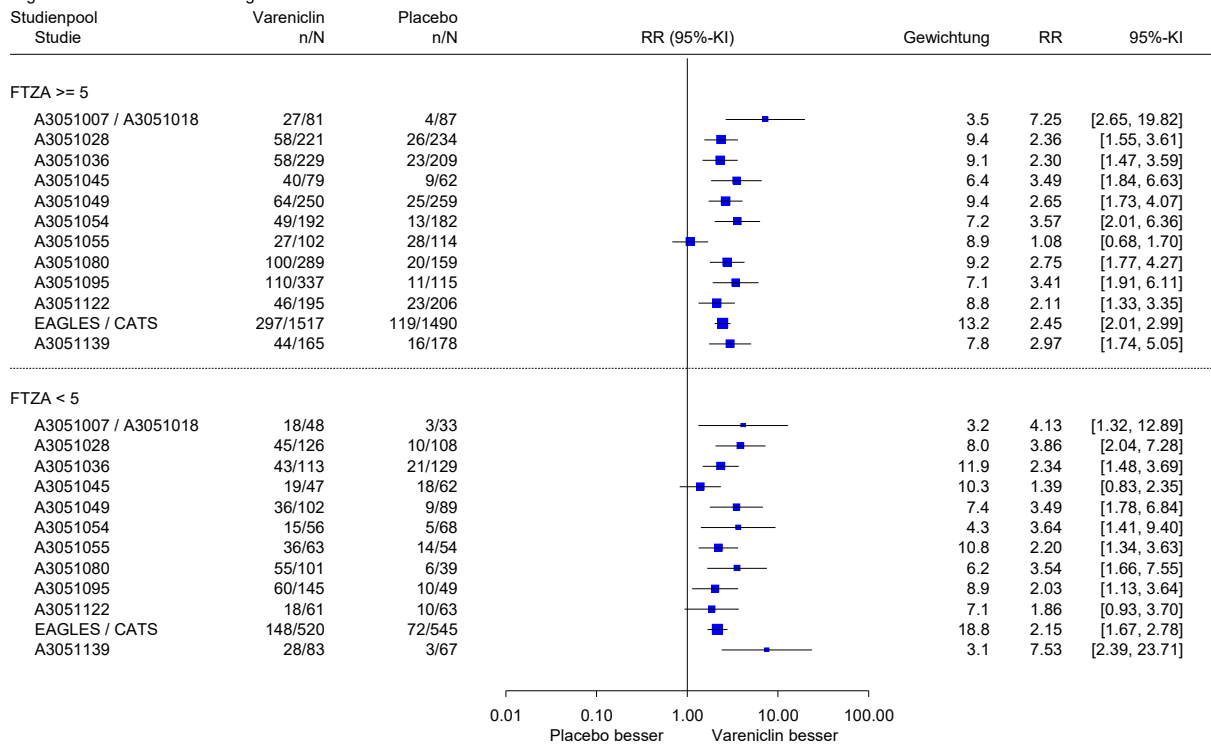


Abbildung 37: Forest Plot zu Subgruppenanalysen (Vareniclin, FTZA ≥ 5 vs. FTZA < 5) – Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6

Vareniclin vs. Placebo - FTZA-Trennwert 5  
 Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12  
 Ergebnissicherheit: hoch + mäßig

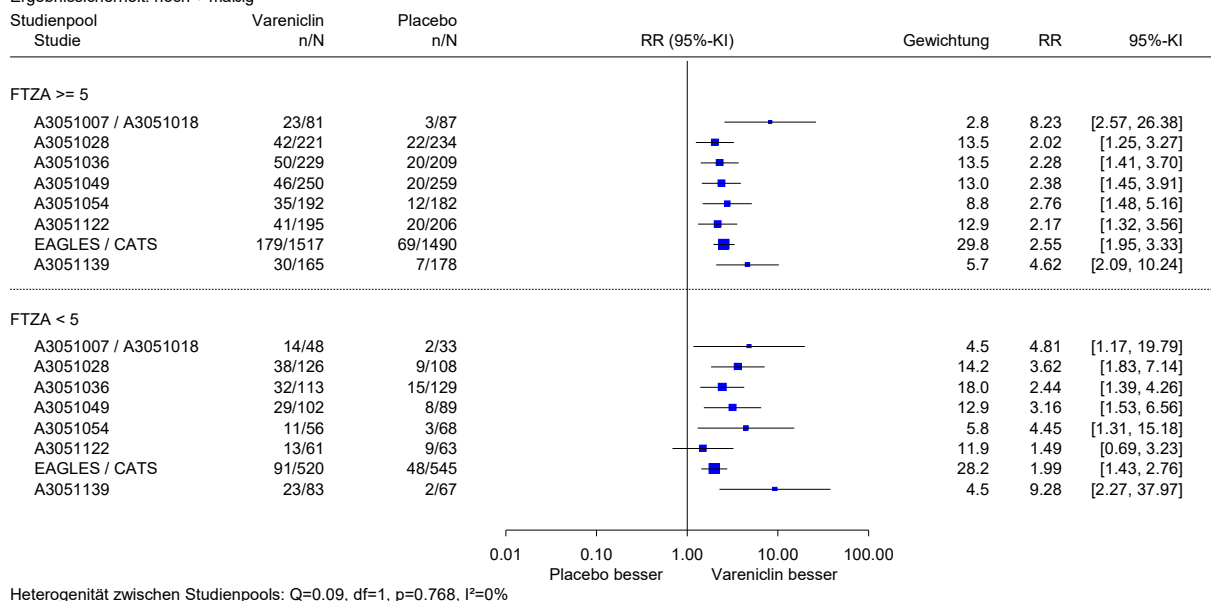


Abbildung 38: Forest Plot zu Subgruppenanalysen (Vareniclin, FTZA ≥ 5 vs. FTZA < 5) – Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12

Tabelle 78: Subgruppen (Vareniclin, FTZA ≥ 4 vs. FTZA < 4) – dauerhafte Rauchfreiheit (mehreseitige Tabelle)

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Vareniclin			Placebo			Vareniclin vs. Placebo		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>b</sup>	[95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
		n	% <sup>a</sup>		n	% <sup>a</sup>			
<b>Dauerhafte Rauchfreiheit (6 Monate)</b>									
<b>FTZA</b>									
A3051007 / A3051018									
≥ 4	104	36	34,6	99	6	6,1	5,71	[2,52; 12,96]	< 0,001
< 4	25	9	36,0	21	1	4,8	7,56	[1,04; 54,91]	0,012
A3051028									
≥ 4	271	76	28,0	274	29	10,6	2,65	[1,79; 3,93]	< 0,001
< 4	76	27	35,5	68	7	10,3	3,45	[1,61; 7,41]	< 0,001
A3051036									
≥ 4	270	72	26,7	258	31	12,0	2,22	[1,51; 3,26]	< 0,001
< 4	72	29	40,3	80	13	16,3	2,48	[1,40; 4,39]	< 0,001
A3051045									
≥ 4	92	46	50,0	88	15	17,0	2,93	[1,77; 4,86]	< 0,001
< 4	34	13	38,2	36	12	33,3	1,15	[0,61; 2,15]	0,719
A3051049									
≥ 4	294	78	26,5	292	28	9,6	2,77	[1,85; 4,13]	< 0,001
< 4	58	22	37,9	56	6	10,7	3,54	[1,55; 8,08]	< 0,001
A3051054									
≥ 4	217	53	24,4	217	15	6,9	3,53	[2,06; 6,07]	< 0,001
< 4	31	11	35,5	33	3	9,1	3,90	[1,20; 12,69]	0,011
A3051055									
≥ 4	127	43	33,9	136	35	25,7	1,32	[0,90; 1,91]	0,157
< 4	38	20	52,6	32	7	21,9	2,41	[1,17; 4,95]	0,008
A3051080									
≥ 4	330	125	37,9	178	21	11,8	3,21	[2,10; 4,91]	< 0,001
< 4	60	30	50,0	20	5	25,0	2,00	[0,90; 4,45]	0,053
A3051095									
≥ 4	400	136	34,0	133	13	9,8	3,48	[2,04; 5,93]	< 0,001
< 4	82	34	41,5	31	8	25,8	1,61	[0,84; 3,08]	0,141
A3051122									
≥ 4	230	56	24,3	233	28	12,0	2,03	[1,34; 3,07]	< 0,001
< 4	26	8	30,8	36	5	13,9	2,22	[0,82; 6,00]	0,117

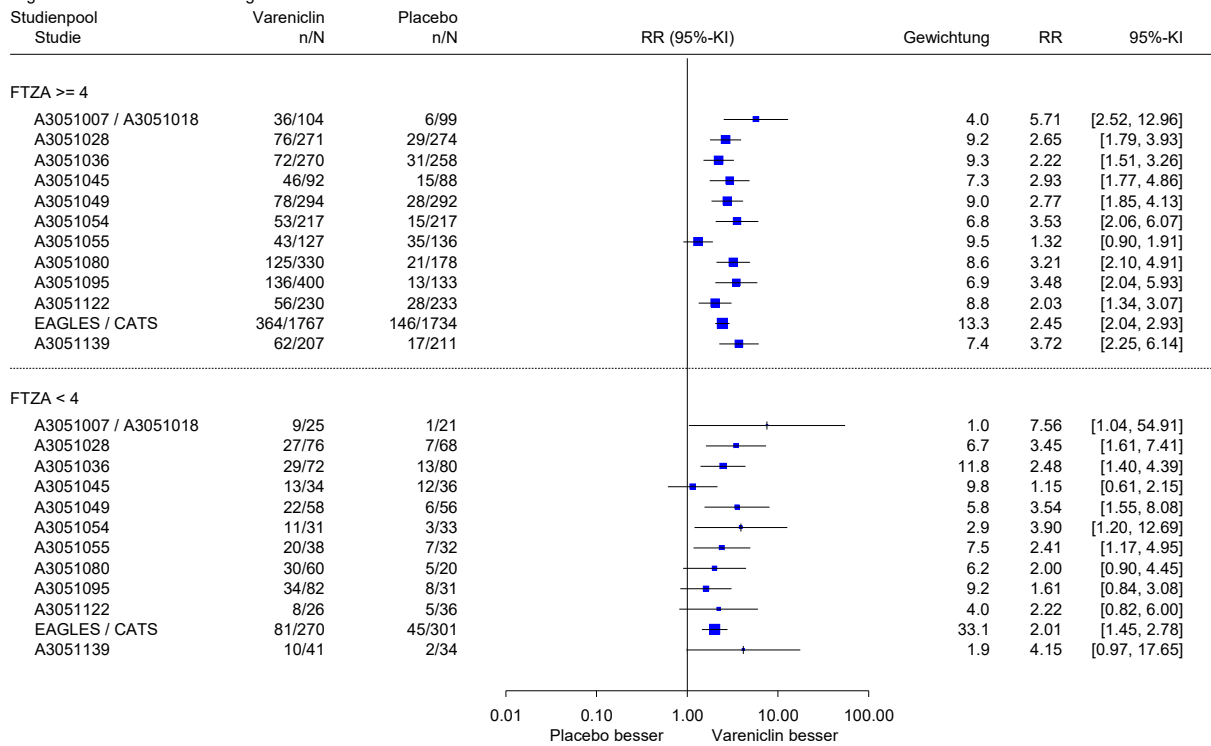
Tabelle 78: Subgruppen (Vareniclin, FTZA  $\geq 4$  vs. FTZA  $< 4$ ) – dauerhafte Rauchfreiheit (mehreseitige Tabelle)

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Vareniclin			Placebo			Vareniclin vs. Placebo		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>b</sup>	[95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
		n	% <sup>a</sup>		n	% <sup>a</sup>			
EAGLES / CATS									
≥ 4	1767	364	20,6	1734	146	8,4	2,45	[2,04; 2,93]	< 0,001
< 4	270	81	30,0	301	45	15,0	2,01	[1,45; 2,78]	< 0,001
A3051139									
≥ 4	207	62	30,0	211	17	8,1	3,72	[2,25; 6,14]	< 0,001
< 4	41	10	24,4	34	2	5,9	4,15	[0,97; 17,65]	0,031
Gesamt							Interaktion:		0,158 <sup>d</sup>
<b>Dauerhafte Rauchfreiheit (12 Monate)</b>									
<b>FTZA</b>									
A3051007 / A3051018									
≥ 4	104	29	27,9	99	4	4,0	6,90	[2,52; 18,92]	< 0,001
< 4	25	8	32,0	21	1	4,8	6,72	[0,91; 49,47]	0,023
A3051028									
≥ 4	271	56	20,7	274	25	9,1	2,26	[1,46; 3,52]	< 0,001
< 4	76	24	31,6	68	6	8,8	3,58	[1,56; 8,23]	< 0,001
A3051036									
≥ 4	270	62	23,0	258	27	10,5	2,19	[1,44; 3,33]	< 0,001
< 4	72	20	27,8	80	8	10,0	2,78	[1,30; 5,91]	0,005
A3051045	Daten liegen nur zu Monat 6 bzw. Woche 24 vor								
A3051049									
≥ 4	294	58	19,7	292	23	7,9	2,50	[1,59; 3,95]	< 0,001
< 4	58	17	29,3	56	5	8,9	3,28	[1,30; 8,30]	0,006
A3051054									
≥ 4	217	39	18,0	217	13	6,0	3,00	[1,65; 5,46]	< 0,001
< 4	31	7	22,6	33	2	6,1	3,73	[0,84; 16,58]	0,066
A3051055	Daten liegen nur zu Monat 6 bzw. Woche 24 vor								
A3051080	Daten liegen nur zu Monat 6 bzw. Woche 24 vor								
A3051095	Daten liegen nur zu Monat 6 bzw. Woche 24 vor								
A3051122									
≥ 4	230	49	21,3	233	24	10,3	2,07	[1,31; 3,25]	0,001
< 4	26	5	19,2	36	5	13,9	1,38	[0,45; 4,30]	0,606

Tabelle 78: Subgruppen (Vareniclin, FTZA  $\geq 4$  vs. FTZA  $< 4$ ) – dauerhafte Rauchfreiheit (mehreseitige Tabelle)

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Vareniclin			Placebo			Vareniclin vs. Placebo		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>b</sup>	[95 %-KI] <sup>b</sup>	p-Wert <sup>c</sup>
		n	% <sup>a</sup>		n	% <sup>a</sup>			
EAGLES / CATS									
≥ 4	1767	220	12,5	1734	86	5,0	2,51	[1,97; 3,19]	< 0,001
< 4	270	50	18,5	301	31	10,3	1,80	[1,19; 2,73]	0,005
A3051139									
≥ 4	207	44	21,3	211	8	3,8	5,61	[2,71; 11,62]	< 0,001
< 4	41	9	22,0	34	1	2,9	7,46	[0,99; 56,00]	0,016
Gesamt							Interaktion:		0,512 <sup>d</sup>
<p>a. eigene Berechnung</p> <p>b. eigene Berechnung von Effekt (im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm mit Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen) und KI (asymptotisch)</p> <p>c. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [308])</p> <p>d. p-Wert aus Q-Test auf Heterogenität zwischen den Subgruppen</p> <p>FTZA: Fagerström-Test für Zigarettenabhängigkeit; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Raucherinnen und Raucher mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Raucherinnen und Raucher; RR: relatives Risiko</p>									

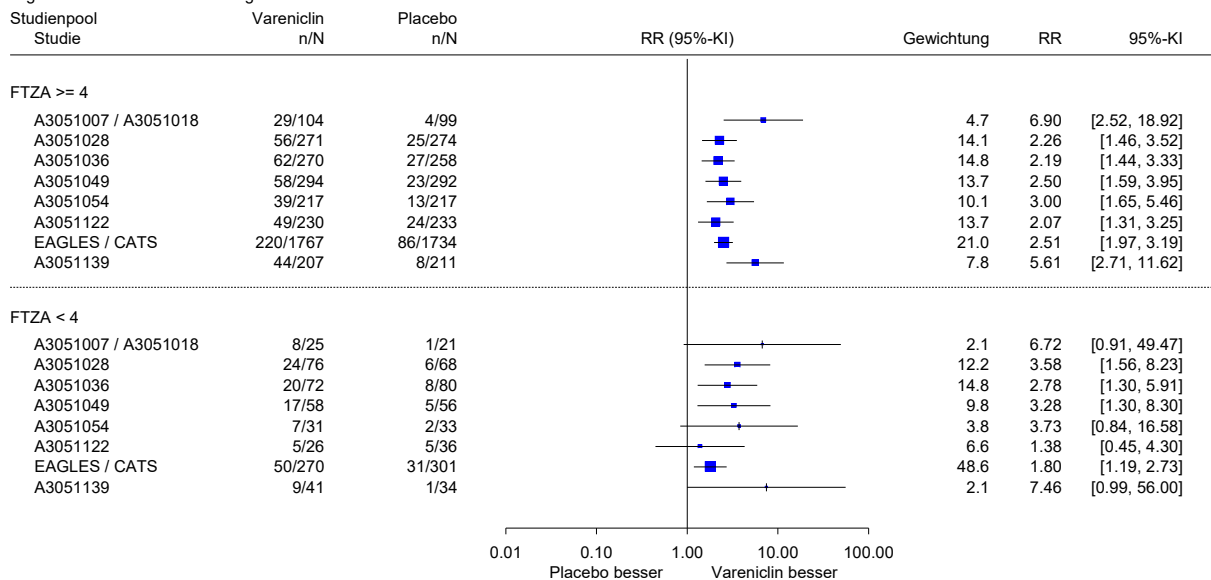
Vareniclin vs. Placebo - FTZA-Trennwert 4  
 Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6  
 Ergebnissicherheit: hoch + mäßig



Heterogenität zwischen Studienpools:  $Q=1.99$ ,  $df=1$ ,  $p=0.158$ ,  $I^2=49.7\%$

Abbildung 39: Forest Plot zu Subgruppenanalysen (Vareniclin, FTZA ≥ 4 vs. FTZA < 4) – Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6

Vareniclin vs. Placebo - FTZA-Trennwert 4  
 Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12  
 Ergebnissicherheit: hoch + mäßig



Heterogenität zwischen Studienpools:  $Q=0.43$ ,  $df=1$ ,  $p=0.512$ ,  $I^2=0\%$

Abbildung 40: Forest Plot zu Subgruppenanalysen (Vareniclin, FTZA ≥ 4 vs. FTZA < 4) – Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12



### A3.3.5.2 Subgruppenanalysen nach Schwere der Tabakabhängigkeit für Nicotin

Für Nicotin liegen vollständige Subgruppenanalysen nach FTZA- bzw. FTQ- Trennwerten für 22 der 24 in den Auswertungen für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigten Herstellerstudien vor. Für die Studie CHN-Nicotine Mint Lozenge-002 wurden Subgruppenanalysen lediglich für 1 der 3 angefragten Trennwerte (FTZA  $\geq$  6 vs. FTZA  $<$  6) für die dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6 vom Hersteller GlaxoSmithKline Consumer Healthcare zur Verfügung gestellt. Für die Studie S1420015 wurden vom Hersteller GlaxoSmithKline Consumer Healthcare keinerlei Subgruppenanalysen bereitgestellt.

Tabelle 79: Subgruppen (Nicotin, FTZA / FTQ  $\geq$  6 vs. FTZA / FTQ  $<$  6) – dauerhafte Rauchfreiheit (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Nicotin		Placebo		Nicotin vs. Placebo				
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
		n	%		n	%			
<b>Dauerhafte Rauchfreiheit (6 Monate)</b>									
<b>FTZA / FTQ</b>									
94NNBT011									
$\geq$ 6	98	30	30,6	110	18	16,4	1,87	[1,12; 3,14]	0,015
$<$ 6	25	9	36,0	15	4	26,7	1,35	[0,50; 3,63]	0,572
94NNBT012									
$\geq$ 6	100	20	20,0	107	11	10,3	1,95	[0,98; 3,85]	0,054
$<$ 6	20	4	20,0	13	1	7,7	2,60	[0,33; 20,75]	0,443
96-NNIN-016									
$\geq$ 6	102	0	0	102	0	0	–	–	$>$ 0,999
$<$ 6	98	1	1,0	98	0	0	3,00	[0,12; 72,75]	0,529
980-CHC-1013-028									
$\geq$ 6	103	0	0	111	0	0	–	–	$>$ 0,999
$<$ 6	80	3	3,8	68	0	0	5,96	[0,31; 113,44]	0,111
980-CHC-9021-013									
$\geq$ 6	87	1	1,1	89	0	0	3,07	[0,13; 74,30]	0,367
$<$ 6	106	3	2,8	103	2	1,9	1,46	[0,25; 8,54]	0,768
98-NNCG-014									
$\geq$ 6	142	1	0,7	137	0	0	2,90	[0,12; 70,46]	0,515
$<$ 6	63	1	1,6	69	0	0	3,28	[0,14; 79,11]	0,360
98-NNCG-017									
$\geq$ 6	157	0	0	154	0	0	–	–	$>$ 0,999
$<$ 6	60	0	0	64	1	1,6	0,36	[0,01; 8,55]	0,514

Tabelle 79: Subgruppen (Nicotin, FTZA / FTQ  $\geq 6$  vs. FTZA / FTQ  $< 6$ ) – dauerhafte Rauchfreiheit (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Nicotin			Placebo			Nicotin vs. Placebo		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
		n	%		n	%			
98-NNIN-027									
$\geq 6$	150	0	0	154	0	0	–	–	> 0,999
$< 6$	64	2	3,1	61	0	0	4,77	[0,23; 97,37]	0,223
EAGLES / CATS									
$\geq 6$	1135	143	12,6 <sup>c</sup>	1138	81	7,1 <sup>c</sup>	1,77	[1,37; 2,30]	< 0,001
$< 6$	903	177	19,6 <sup>c</sup>	897	110	12,3 <sup>c</sup>	1,60	[1,28; 1,99]	< 0,001
A6431111									
$\geq 6$	155	22	14,2	81	7	8,6	1,64	[0,73; 3,68]	0,237
$< 6$	160	19	11,9	79	3	3,8	3,13	[0,95; 10,25]	0,043
NICLIB-9142-001									
$\geq 6$	89	39	43,8	15	2	13,3	3,29	[0,89; 12,20]	0,062
$< 6$	112	44	39,3	35	9	25,7	1,53	[0,83; 2,81]	0,157
NICTDP3038									
$\geq 6$	278	10	3,6	272	3	1,1	3,26	[0,91; 11,72]	0,057
$< 6$	318	9	2,8	329	3	0,9	3,10	[0,85; 11,36]	0,074
T89NT01									
$\geq 6$	118	18	15,3	125	2	1,6	9,53	[2,26; 40,20]	< 0,001
$< 6$	27	10	37,0	18	2	11,1	3,33	[0,83; 13,47]	0,063
T89NT07									
$\geq 6$	84	22	26,2	82	10	12,2	2,15	[1,09; 4,25]	0,024
$< 6$	29	15	51,7	25	3	12,0	4,31	[1,41; 13,19]	0,002
T90NI01									
$\geq 6$	91	13	14,3	89	13	14,6	0,98	[0,48; 1,99]	> 0,999
$< 6$	20	1	5,0	22	5	22,7	0,22	[0,03; 1,73]	0,116
T90NI02									
$\geq 6$	111	18	16,2	93	15	16,1	1,01	[0,54; 1,88]	0,993
$< 6$	18	2	11,1	20	2	10,0	1,11	[0,17; 7,09]	0,990
T90NI03									
$\geq 6$	126	22	17,5	117	8	6,8	2,55	[1,18; 5,51]	0,012
$< 6$	18	4	22,2	22	2	9,1	2,44	[0,50; 11,86]	0,306
T91NI04									
$\geq 6$	119	43	36,1	124	22	17,7	2,04	[1,30; 3,19]	0,001
$< 6$	2	0	0	–	–	–	–	–	–

Tabelle 79: Subgruppen (Nicotin, FTZA / FTQ  $\geq 6$  vs. FTZA / FTQ  $< 6$ ) – dauerhafte Rauchfreiheit (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Nicotin			Placebo			Nicotin vs. Placebo		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
		n	%		n	%			
T91NT08									
$\geq 6$	278	59	21,2	70	10	14,3	1,49	[0,80; 2,75]	0,205
$< 6$	17	5	29,4	4	1	25,0	1,18	[0,18; 7,48]	0,913
T92NNIN002									
$\geq 6$	99	20	20,2	102	5	4,9	4,12	[1,61; 10,55]	0,001
$< 6$	7	2	28,6	6	1	16,7	1,71	[0,20; 14,55]	0,694
T92NNIN003									
$\geq 6$	104	21	20,2	92	7	7,6	2,65	[1,18; 5,95]	0,012
$< 6$	1	0	0	3	1	33,3	0,67	[0,04; 10,05]	0,875
T93NNPA004									
$\geq 6$	2774	501	18,1	693	80	11,5	1,56	[1,25; 1,95]	$< 0,001$
$< 6$	87	15	17,2	21	0	0	7,75	[0,48; 124,57]	0,042
CHN-Nicotine Mint Lozenge- 002									
$\geq 6$	71	12	16,9	69	7	10,1	1,67	[0,70; 3,98]	0,272
$< 6$	49	11	22,4	50	5	10,0	2,24	[0,84; 5,99]	0,107
Gesamt								Interaktion:	0,634 <sup>d</sup>
<b>Dauerhafte Rauchfreiheit (12 Monate)</b>									
<b>FTZA / FTQ</b>									
94NNBT011									
$\geq 6$	98	20	20,4	110	16	14,5	1,40	[0,77; 2,55]	0,302
$< 6$	25	9	36,0	15	4	26,7	1,35	[0,50; 3,63]	0,572
94NNBT012									
$\geq 6$	100	16	16,0	107	10	9,3	1,71	[0,82; 3,59]	0,155
$< 6$	20	4	20,0	13	1	7,7	2,60	[0,33; 20,75]	0,443
96-NNIN-016									
$\geq 6$	102	0	0	102	0	0	–	–	$> 0,999$
$< 6$	98	1	1,0	98	0	0	3,00	[0,12; 72,75]	0,529
980-CHC-1013- 028									
$\geq 6$	103	0	0	111	0	0	–	–	$> 0,999$
$< 6$	80	2	2,5	68	0	0	4,26	[0,21; 87,22]	0,226

Tabelle 79: Subgruppen (Nicotin, FTZA / FTQ  $\geq 6$  vs. FTZA / FTQ  $< 6$ ) – dauerhafte Rauchfreiheit (mehreseitige Tabelle)

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Nicotin			Placebo			Nicotin vs. Placebo		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
		n	%		n	%			
980-CHC-9021-013									
≥ 6	87	0	0	89	0	0	–	–	> 0,999
< 6	106	2	1,9	103	2	1,9	0,97	[0,14; 6,77]	> 0,999
98-NNCG-014									
≥ 6	142	1	0,7	137	0	0	2,90	[0,12; 70,46]	0,515
< 6	63	1	1,6	69	0	0	3,28	[0,14; 79,11]	0,360
98-NNCG-017									
≥ 6	157	0	0	154	0	0	–	–	> 0,999
< 6	60	0	0	64	1	1,6	0,36	[0,01; 8,55]	0,514
98-NNIN-027									
≥ 6	150	0	0	154	0	0	–	–	> 0,999
< 6	64	2	3,1	61	0	0	4,77	[0,23; 97,37]	0,223
EAGLES / CATS									
≥ 6	1135	90	7,9 <sup>c</sup>	1138	47	4,1 <sup>c</sup>	1,92	[1,36; 2,71]	< 0,001
< 6	903	106	11,7 <sup>c</sup>	897	70	7,8 <sup>c</sup>	1,50	[1,13; 2,01]	0,005
A6431111									
≥ 6	155	19	12,3	81	5	6,2	1,99	[0,77; 5,12]	0,148
< 6	160	18	11,3	79	3	3,8	2,96	[0,90; 9,76]	0,060
NICLIB-9142-001				Daten liegen nur zu Monat 6 bzw. Woche 24 vor					
NICTDP3038				Daten liegen nur zu Monat 6 bzw. Woche 24 vor					
T89NT01									
≥ 6	118	11	9,3	125	2	1,6	5,83	[1,32; 25,74]	0,008
< 6	27	6	22,2	18	2	11,1	2,00	[0,45; 8,83]	0,455
T89NT07									
≥ 6	84	17	20,2	82	8	9,8	2,07	[0,95; 4,54]	0,065
< 6	29	11	37,9	25	2	8,0	4,74	[1,16; 19,39]	0,011
T90NI01									
≥ 6	91	10	11,0	89	11	12,4	0,89	[0,40; 1,99]	0,830
< 6	20	1	5,0	22	5	22,7	0,22	[0,03; 1,73]	0,116
T90NI02									
≥ 6	111	16	14,4	93	14	15,1	0,96	[0,49; 1,86]	0,952
< 6	18	0	0	20	2	10,0	0,22	[0,01; 4,32]	0,216

Tabelle 79: Subgruppen (Nicotin, FTZA / FTQ  $\geq 6$  vs. FTZA / FTQ  $< 6$ ) – dauerhafte Rauchfreiheit (mehreseitige Tabelle)

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Nicotin			Placebo			Nicotin vs. Placebo		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
		n	%		n	%			
T90NI03									
≥ 6	126	19	15,1	117	6	5,1	2,94	[1,22; 7,11]	0,011
< 6	18	4	22,2	22	1	4,5	4,89	[0,60; 39,96]	0,100
T91NI04									
≥ 6	119	36	30,3	124	22	17,7	1,71	[1,07; 2,72]	0,023
< 6	2	0	0	–	–	–	–	–	–
T91NT08									
≥ 6	278	42	15,1	70	10	14,3	1,06	[0,56; 2,00]	0,913
< 6	17	4	23,5	4	0	0	2,50	[0,16; 39,05]	0,352
T92NNIN002									
≥ 6	99	11	11,1	102	5	4,9	2,27	[0,82; 6,29]	0,109
< 6	7	0	0	6	1	16,7	0,29	[0,01; 6,07]	0,332
T92NNIN003									
≥ 6	104	14	13,5	92	6	6,5	2,06	[0,83; 5,15]	0,114
< 6	1	0	0	3	1	33,3	0,67	[0,04; 10,05]	0,875
T93NNPA004									
≥ 6	2774	384	13,8	693	65	9,4	1,48	[1,15; 1,89]	0,004
< 6	87	11	12,6	21	0	0	5,75	[0,35; 93,86]	0,091
Gesamt							Interaktion:		0,954 <sup>d</sup>
<p>a. eigene Berechnung von Effekt (im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm mit Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen) und KI (asymptotisch)</p> <p>b. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [308])</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>d. p-Wert aus Q-Test auf Heterogenität zwischen den Subgruppen</p> <p>FTQ: Fagerström Tolerance Questionnaire; FTZA: Fagerström-Test für Zigarettenabhängigkeit; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Raucherinnen und Raucher mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Raucherinnen und Raucher; RR: relatives Risiko</p>									

Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie - FTZA-Trennwert 6  
 Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6  
 Ergebnissicherheit: hoch + mäßig

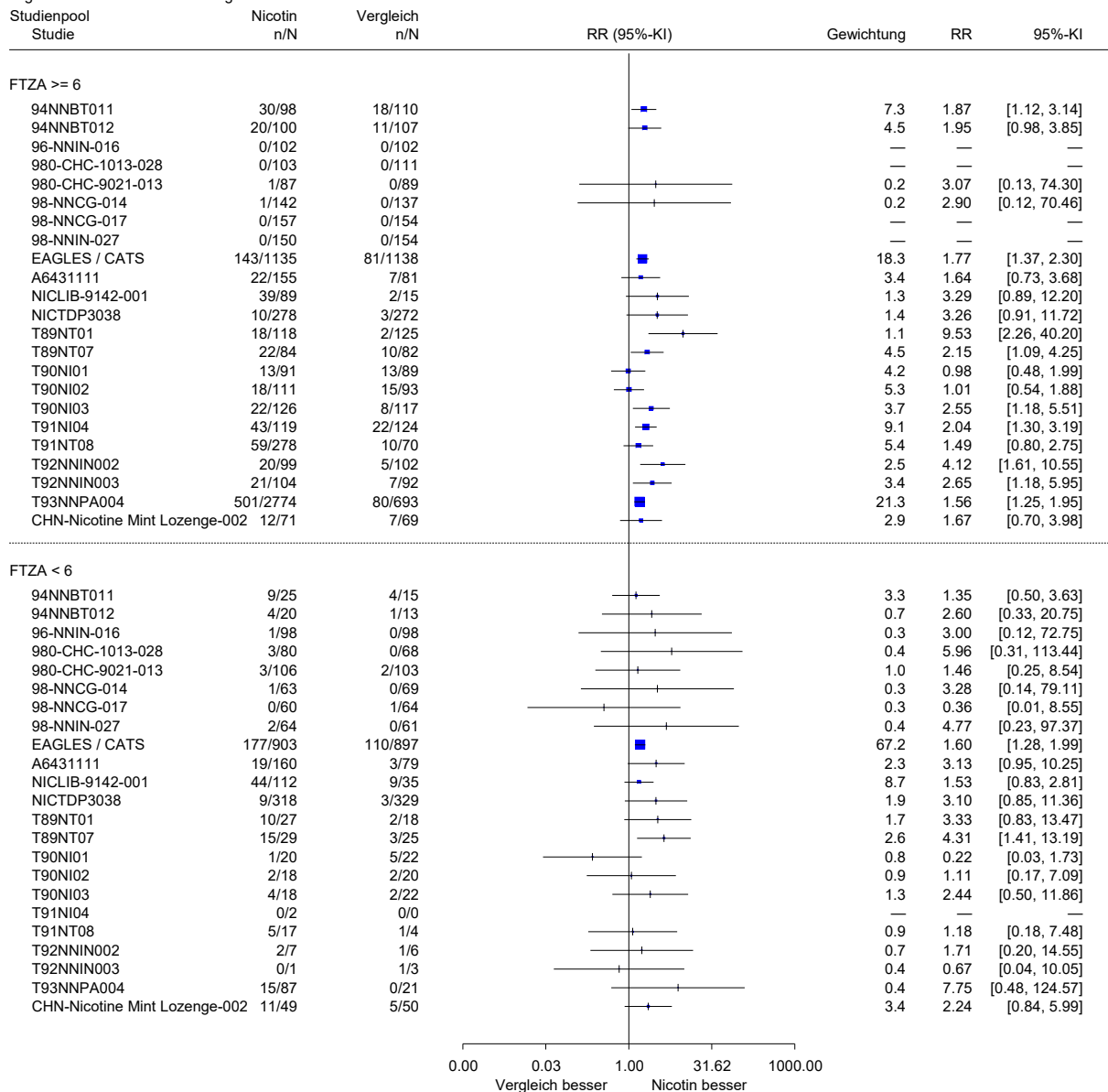
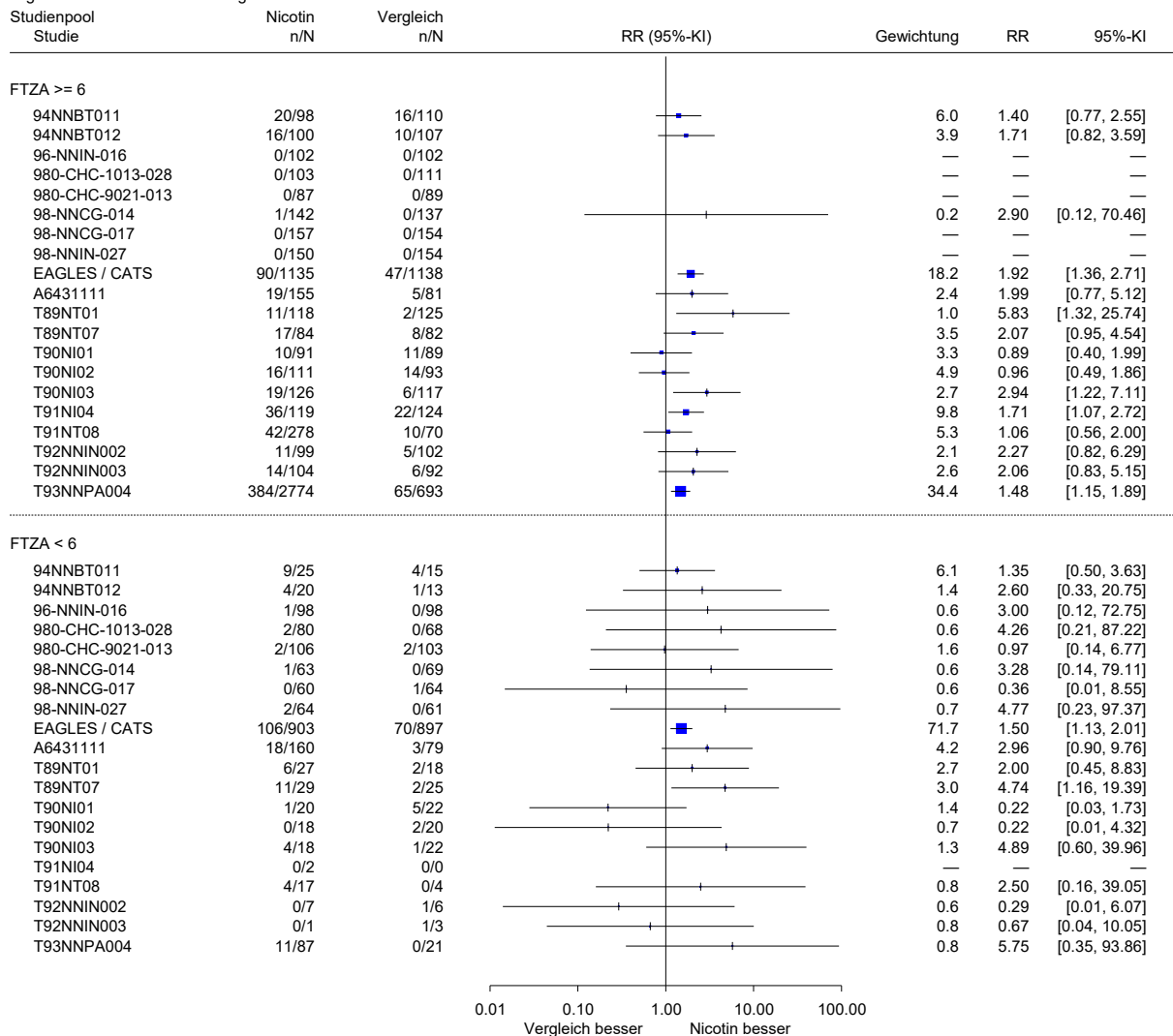


Abbildung 41: Forest Plot zu Subgruppenanalysen (Nicotin, FTZA ≥ 6 vs. FTZA < 6) – Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6

Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie - FTZA-Trennwert 6  
 Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12  
 Ergebnissicherheit: hoch + mäßig



Heterogenität zwischen Studienpools: Q=0.00, df=1, p=0.954, I<sup>2</sup>=0%

Abbildung 42: Forest Plot zu Subgruppenanalysen (Nicotin, FTZA ≥ 6 vs. FTZA < 6) – Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12

Tabelle 80: Subgruppen (Nicotin, FTZA / FTQ  $\geq 5$  vs. FTZA / FTQ  $< 5$ ) – dauerhafte Rauchfreiheit (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Nicotin			Placebo			Nicotin vs. Placebo		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
		n	%		n	%			
<b>Dauerhafte Rauchfreiheit (6 Monate)</b>									
<b>FTZA / FTQ</b>									
94NNBT011									
≥ 5	110	35	31,8	120	21	17,5	1,82	[1,13; 2,92]	0,012
< 5	13	4	30,8	5	1	20,0	1,54	[0,22; 10,64]	0,746
94NNBT012									
≥ 5	112	23	20,5	116	12	10,3	1,99	[1,04; 3,79]	0,034
< 5	8	1	12,5	4	0	0	1,67	[0,08; 33,75]	0,588
96-NNIN-016									
≥ 5	141	0	0	143	0	0	–	–	> 0,999
< 5	59	1	1,7	57	0	0	2,90	[0,12; 69,75]	0,515
980-CHC-1013-028									
≥ 5	134	3	2,2	133	0	0	6,95	[0,36; 133,22]	0,095
< 5	49	0	0	46	0	0	–	–	> 0,999
980-CHC-9021-013									
≥ 5	137	3	2,2	147	1	0,7	3,22	[0,34; 30,58]	0,305
< 5	56	1	1,8	45	1	2,2	0,80	[0,05; 12,49]	0,962
98-NNCG-014									
≥ 5	173	1	0,6	177	0	0	3,07	[0,13; 74,82]	0,368
< 5	32	1	3,1	29	0	0	2,73	[0,12; 64,42]	0,514
98-NNCG-017									
≥ 5	184	0	0	177	0	0	–	–	> 0,999
< 5	33	0	0	41	1	2,4	0,41	[0,02; 9,79]	0,516
98-NNIN-027									
≥ 5	178	0	0	183	0	0	–	–	> 0,999
< 5	36	2	5,6	32	0	0	4,46	[0,22; 89,56]	0,221
EAGLES / CATS									
≥ 5	1516	211	13,9 <sup>c</sup>	1490	119	8,0 <sup>c</sup>	1,74	[1,41; 2,16]	< 0,001
< 5	522	109	20,9 <sup>c</sup>	545	72	13,2 <sup>c</sup>	1,58	[1,20; 2,08]	< 0,001
A6431111									
≥ 5	204	26	12,7	109	9	8,3	1,54	[0,75; 3,18]	0,238
< 5	111	15	13,5	51	1	2,0	6,89	[0,94; 50,77]	0,023



Tabelle 80: Subgruppen (Nicotin, FTZA / FTQ  $\geq 5$  vs. FTZA / FTQ  $< 5$ ) – dauerhafte Rauchfreiheit (mehreseitige Tabelle)

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Nicotin			Placebo			Nicotin vs. Placebo		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
		n	%		n	%			
NICLIB-9142-001									
≥ 5	123	49	39,8	19	3	15,8	2,52	[0,87; 7,29]	0,060
< 5	78	34	43,6	31	8	25,8	1,69	[0,88; 3,23]	0,093
NICTDP3038									
≥ 5	393	12	3,1	389	3	0,8	3,96	[1,13; 13,92]	0,020
< 5	203	7	3,4	212	3	1,4	2,44	[0,64; 9,29]	0,226
T89NT01									
≥ 5	131	23	17,6	139	4	2,9	6,10	[2,17; 17,17]	< 0,001
< 5	14	5	35,7	4	0	0	3,67	[0,24; 55,24]	0,198
T89NT07									
≥ 5	100	30	30,0	93	11	11,8	2,54	[1,35; 4,76]	0,002
< 5	13	7	53,8	14	2	14,3	3,77	[0,95; 14,96]	0,033
T90NI01									
≥ 5	102	14	13,7	99	13	13,1	1,05	[0,52; 2,11]	0,937
< 5	9	0	0	12	5	41,7	0,12	[0,01; 1,90]	0,030
T90NI02									
≥ 5	120	20	16,7	108	16	14,8	1,13	[0,62; 2,06]	0,730
< 5	9	0	0	5	1	20,0	0,20	[0,01; 4,17]	0,215
T90NI03									
≥ 5	137	24	17,5	129	10	7,8	2,26	[1,13; 4,54]	0,018
< 5	7	2	28,6	10	0	0	6,88	[0,38; 124,52]	0,085
T91NI04									
≥ 5	121	43	35,5	124	22	17,7	2,00	[1,28; 3,14]	0,002
< 5	–	–	–	–	–	–	–	–	–
T91NT08									
≥ 5	288	62	21,5	73	11	15,1	1,43	[0,79; 2,57]	0,252
< 5	7	2	28,6	1	0	0	1,25	[0,09; 17,02]	0,938
T92NNIN002									
≥ 5	104	22	21,2	107	6	5,6	3,77	[1,59; 8,93]	< 0,001
< 5	2	0	0	1	0	0	–	–	> 0,999
T92NNIN003									
≥ 5	105	21	20,0	93	8	8,6	2,33	[1,08; 5,00]	0,026
< 5	–	–	–	2	0	0	–	–	–

Tabelle 80: Subgruppen (Nicotin, FTZA / FTQ  $\geq 5$  vs. FTZA / FTQ  $< 5$ ) – dauerhafte Rauchfreiheit (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Nicotin			Placebo			Nicotin vs. Placebo		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
		n	%		n	%			
<b>T93NNPA004</b>									
$\geq 5$	2845	512	18,0	713	80	11,2	1,60	[1,29; 2,00]	< 0,001
< 5	16	4	25,0	1	0	0	1,06	[0,08; 13,26]	0,989
Gesamt								Interaktion:	0,454 <sup>d</sup>
<b>Dauerhafte Rauchfreiheit (12 Monate)</b>									
<b>FTZA / FTQ</b>									
<b>94NNBT011</b>									
$\geq 5$	110	25	22,7	120	19	15,8	1,44	[0,84; 2,46]	0,224
< 5	13	4	30,8	5	1	20,0	1,54	[0,22; 10,64]	0,746
<b>94NNBT012</b>									
$\geq 5$	112	19	17,0	116	11	9,5	1,79	[0,89; 3,59]	0,107
< 5	8	1	12,5	4	0	0	1,67	[0,08; 33,75]	0,588
<b>96-NNIN-016</b>									
$\geq 5$	141	0	0	143	0	0	–	–	> 0,999
< 5	59	1	1,7	57	0	0	2,90	[0,12; 69,75]	0,515
<b>980-CHC-1013-028</b>									
$\geq 5$	134	2	1,5	133	0	0	4,96	[0,24; 102,41]	0,211
< 5	49	0	0	46	0	0	–	–	> 0,999
<b>980-CHC-9021-013</b>									
$\geq 5$	137	1	0,7	147	1	0,7	1,07	[0,07; 16,99]	> 0,999
< 5	56	1	1,8	45	1	2,2	0,80	[0,05; 12,49]	0,962
<b>98-NNCG-014</b>									
$\geq 5$	173	1	0,6	177	0	0	3,07	[0,13; 74,82]	0,368
< 5	32	1	3,1	29	0	0	2,73	[0,12; 64,42]	0,514
<b>98-NNCG-017</b>									
$\geq 5$	184	0	0	177	0	0	–	–	> 0,999
< 5	33	0	0	41	1	2,4	0,41	[0,02; 9,79]	0,516
<b>98-NNIN-027</b>									
$\geq 5$	178	0	0	183	0	0	–	–	> 0,999
< 5	36	2	5,6	32	0	0	4,46	[0,22; 89,56]	0,221

Tabelle 80: Subgruppen (Nicotin, FTZA / FTQ  $\geq 5$  vs. FTZA / FTQ  $< 5$ ) – dauerhafte Rauchfreiheit (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Nicotin			Placebo			Nicotin vs. Placebo		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
		n	%		n	%			
EAGLES / CATS									
$\geq 5$	1516	130	8,6 <sup>c</sup>	1490	69	4,6 <sup>c</sup>	1,85	[1,40; 2,46]	< 0,001
$< 5$	522	66	12,6 <sup>c</sup>	545	48	8,8 <sup>c</sup>	1,44	[1,01; 2,04]	0,044
A6431111									
$\geq 5$	204	22	10,8	109	7	6,4	1,68	[0,74; 3,81]	0,233
$< 5$	111	15	13,5	51	1	2,0	6,89	[0,94; 50,77]	0,023
NICLIB-9142-001 Daten liegen nur zu Monat 6 bzw. Woche 24 vor.									
NICTDP3038 Daten liegen nur zu Monat 6 bzw. Woche 24 vor.									
T89NT01									
$\geq 5$	131	13	9,9	139	4	2,9	3,45	[1,15; 10,31]	0,019
$< 5$	14	4	28,6	4	0	0	3,00	[0,19; 46,50]	0,271
T89NT07									
$\geq 5$	100	23	23,0	93	9	9,7	2,38	[1,16; 4,87]	0,013
$< 5$	13	5	38,5	14	1	7,1	5,38	[0,72; 40,18]	0,056
T90NI01									
$\geq 5$	102	11	10,8	99	11	11,1	0,97	[0,44; 2,14]	0,995
$< 5$	9	0	0	12	5	41,7	0,12	[0,01; 1,90]	0,030
T90NI02									
$\geq 5$	120	16	13,3	108	15	13,9	0,96	[0,50; 1,85]	0,969
$< 5$	9	0	0	5	1	20,0	0,20	[0,01; 4,17]	0,215
T90NI03									
$\geq 5$	137	21	15,3	129	7	5,4	2,82	[1,24; 6,42]	0,009
$< 5$	7	2	28,6	10	0	0	6,88	[0,38; 124,52]	0,085
T91NI04									
$\geq 5$	121	36	29,8	124	22	17,7	1,68	[1,05; 2,68]	0,030
$< 5$	–	–	–	–	–	–	–	–	–
T91NT08									
$\geq 5$	288	44	15,3	73	10	13,7	1,12	[0,59; 2,11]	0,825
$< 5$	7	2	28,6	1	0	0	1,25	[0,09; 17,02]	0,938
T92NNIN002									
$\geq 5$	104	11	10,6	107	6	5,6	1,89	[0,72; 4,91]	0,225
$< 5$	2	0	0	1	0	0	–	–	> 0,999

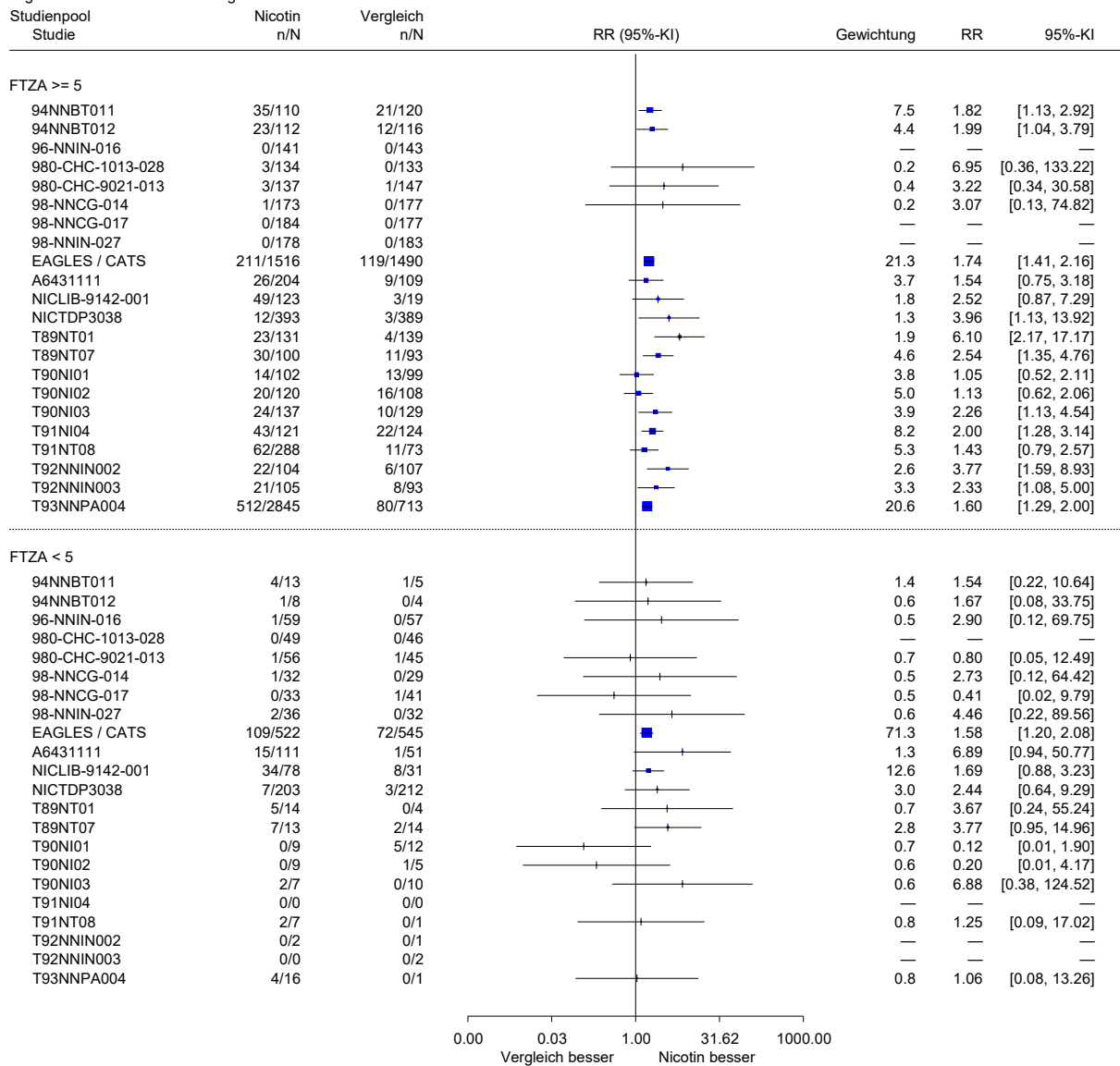
Tabelle 80: Subgruppen (Nicotin, FTZA / FTQ  $\geq 5$  vs. FTZA / FTQ  $< 5$ ) – dauerhafte Rauchfreiheit (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Nicotin			Placebo			Nicotin vs. Placebo		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
		n	%		n	%			
T92NNIN003									
≥ 5	105	14	13,3	93	7	7,5	1,77	[0,75; 4,20]	0,224
< 5	–	–	–	2	0	0	–	–	–
T93NNPA004									
≥ 5	2845	393	13,8	713	65	9,1	1,52	[1,18; 1,94]	0,004
< 5	16	2	12,5	1	0	0	0,59	[0,04; 8,41]	> 0,999
Gesamt							Interaktion:		0,624 <sup>d</sup>

a. eigene Berechnung von Effekt (im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm mit Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen) und KI (asymptotisch)  
 b. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [308])  
 c. eigene Berechnung  
 d. p-Wert aus Q-Test auf Heterogenität zwischen den Subgruppen

FTQ: Fagerström Tolerance Questionnaire; FTZA: Fagerström-Test für Zigarettenabhängigkeit; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Raucherinnen und Raucher mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Raucherinnen und Raucher; RR: relatives Risiko

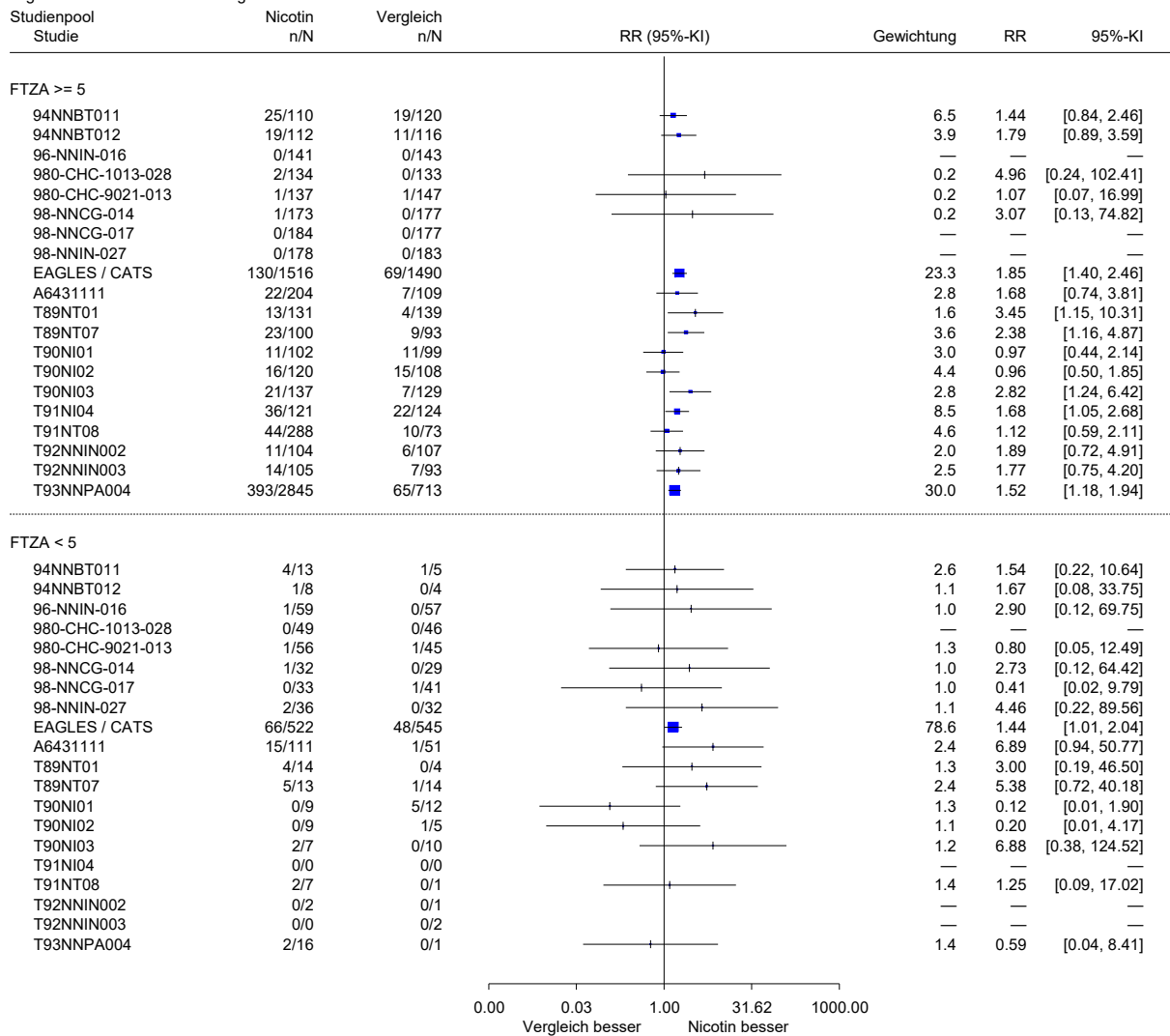
Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie - FTZA-Trennwert 5  
 Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6  
 Ergebnissicherheit: hoch + mäßig



Heterogenität zwischen Studienpools: Q=0.56, df=1, p=0.454, I<sup>2</sup>=0%

Abbildung 43: Forest Plot zu Subgruppenanalysen (Nicotin, FTZA ≥ 5 vs. FTZA < 5) – Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6

Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie - FTZA-Trennwert 5  
 Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12  
 Ergebnissicherheit: hoch + mäßig



Heterogenität zwischen Studienpools: Q=0.24, df=1, p=0.624, I<sup>2</sup>=0%

Abbildung 44: Forest Plot zu Subgruppenanalysen (Nicotin, FTZA ≥ 5 vs. FTZA < 5) – Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12

Tabelle 81: Subgruppen (Nicotin, FTZA / FTQ  $\geq 4$  vs. FTZA / FTQ  $< 4$ ) – dauerhafte Rauchfreiheit (mehreseitige Tabelle)

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Nicotin			Placebo			Nicotin vs. Placebo		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
		n	%		n	%			
<b>Dauerhafte Rauchfreiheit (6 Monate)</b>									
<b>FTZA / FTQ</b>									
94NNBT011									
≥ 4	120	37	30,8	123	22	17,9	1,72	[1,08; 2,74]	0,021
< 4	3	2	66,7	2	0	0	3,75	[0,27; 52,64]	0,250
94NNBT012									
≥ 4	119	24	20,2	120	12	10,0	2,02	[1,06; 3,84]	0,028
< 4	1	0	0	–	–	–	–	–	–
96-NNIN-016									
≥ 4	164	0	0	163	0	0	–	–	> 0,999
< 4	36	1	2,8	37	0	0	3,08	[0,13; 73,24]	0,363
980-CHC-1013-028									
≥ 4	165	3	1,8	158	0	0	6,70	[0,35; 128,77]	0,097
< 4	18	0	0	21	0	0	–	–	> 0,999
980-CHC-9021-013									
≥ 4	167	3	1,8	166	1	0,6	2,98	[0,31; 28,38]	0,409
< 4	26	1	3,8	26	1	3,8	1,00	[0,07; 15,15]	> 0,999
98-NNCG-014									
≥ 4	189	2	1,1	193	0	0	5,11	[0,25; 105,64]	0,158
< 4	16	0	0	13	0	0	–	–	> 0,999
98-NNCG-017									
≥ 4	196	0	0	197	1	0,5	0,34	[0,01; 8,17]	0,530
< 4	21	0	0	21	0	0	–	–	> 0,999
98-NNIN-027									
≥ 4	200	0	0	201	0	0	–	–	> 0,999
< 4	14	2	14,3	14	0	0	5,00	[0,26; 95,61]	0,224
EAGLES / CATS									
≥ 4	1770	250	14,1 <sup>c</sup>	1734	146	8,4 <sup>c</sup>	1,68	[1,38; 2,03]	< 0,001
< 4	268	70	26,1 <sup>c</sup>	301	45	15,0 <sup>c</sup>	1,75	[1,25; 2,45]	< 0,001
A6431111									
≥ 4	251	33	13,1	133	9	6,8	1,94	[0,96; 3,94]	0,058
< 4	64	8	12,5	27	1	3,7	3,38	[0,44; 25,69]	0,236

Tabelle 81: Subgruppen (Nicotin, FTZA / FTQ  $\geq 4$  vs. FTZA / FTQ  $< 4$ ) – dauerhafte Rauchfreiheit (mehreseitige Tabelle)

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Nicotin			Placebo			Nicotin vs. Placebo		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
		n	%		n	%			
NICLIB-9142-001									
≥ 4	156	63	40,4	31	5	16,1	2,50	[1,10; 5,71]	0,017
< 4	45	20	44,4	19	6	31,6	1,41	[0,67; 2,94]	0,357
NICTDP3038									
≥ 4	479	14	2,9	486	4	0,8	3,55	[1,18; 10,71]	0,016
< 4	117	5	4,3	115	2	1,7	2,46	[0,49; 12,41]	0,286
T89NT01									
≥ 4	141	26	18,4	143	4	2,8	6,59	[2,36; 18,40]	< 0,001
< 4	4	2	50,0	–	–	–	–	–	–
T89NT07									
≥ 4	111	36	32,4	101	12	11,9	2,73	[1,51; 4,95]	< 0,001
< 4	2	1	50,0	6	1	16,7	3,00	[0,31; 28,84]	0,563
T90NI01									
≥ 4	107	14	13,1	109	17	15,6	0,84	[0,44; 1,62]	0,682
< 4	4	0	0	2	1	50,0	0,20	[0,01; 3,50]	0,219
T90NI02									
≥ 4	124	20	16,1	110	16	14,5	1,11	[0,61; 2,03]	0,756
< 4	5	0	0	3	1	33,3	0,22	[0,01; 4,20]	0,195
T90NI03									
≥ 4	141	25	17,7	137	10	7,3	2,43	[1,21; 4,87]	0,010
< 4	3	1	33,3	2	0	0	2,25	[0,13; 38,09]	0,568
T91NI04									
≥ 4	121	43	35,5	124	22	17,7	2,00	[1,28; 3,14]	0,002
< 4	–	–	–	–	–	–	–	–	–
T91NT08									
≥ 4	294	64	21,8	73	11	15,1	1,44	[0,80; 2,60]	0,210
< 4	1	0	0	1	0	0	–	–	> 0,999
T92NNIN002									
≥ 4	106	22	20,8	108	6	5,6	3,74	[1,58; 8,85]	< 0,001
< 4	–	–	–	–	–	–	–	–	–
T92NNIN003									
≥ 4	105	21	20,0	94	8	8,5	2,35	[1,09; 5,05]	0,023
< 4	–	–	–	1	0	0	–	–	–



Tabelle 81: Subgruppen (Nicotin, FTZA / FTQ  $\geq 4$  vs. FTZA / FTQ  $< 4$ ) – dauerhafte Rauchfreiheit (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Nicotin			Placebo			Nicotin vs. Placebo		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
		n	%		n	%			
T93NNPA004									
≥ 4	2856	514	18,0	714	80	11,2	1,61	[1,29; 2,00]	< 0,001
< 4	5	2	40,0	–	–	–	–	–	–
Gesamt							Interaktion:		0,539 <sup>d</sup>
<b>Dauerhafte Rauchfreiheit (12 Monate)</b>									
<b>FTZA / FTQ</b>									
94NNBT011									
≥ 4	120	27	22,5	123	20	16,3	1,38	[0,82; 2,33]	0,246
< 4	3	2	66,7	2	0	0	3,75	[0,27; 52,64]	0,250
94NNBT012									
≥ 4	119	20	16,8	120	11	9,2	1,83	[0,92; 3,66]	0,082
< 4	1	0	0	–	–	–	–	–	–
96-NNIN-016									
≥ 4	164	0	0	163	0	0	–	–	> 0,999
< 4	36	1	2,8	37	0	0	3,08	[0,13; 73,24]	0,363
980-CHC-1013-028									
≥ 4	165	2	1,2	158	0	0	4,79	[0,23; 98,98]	0,225
< 4	18	0	0	21	0	0	–	–	> 0,999
980-CHC-9021-013									
≥ 4	167	1	0,6	166	1	0,6	0,99	[0,06; 15,76]	> 0,999
< 4	26	1	3,8	26	1	3,8	1,00	[0,07; 15,15]	> 0,999
98-NNCG-014									
≥ 4	189	2	1,1	193	0	0	5,11	[0,25; 105,64]	0,158
< 4	16	0	0	13	0	0	–	–	> 0,999
98-NNCG-017									
≥ 4	196	0	0	197	1	0,5	0,34	[0,01; 8,17]	0,530
< 4	21	0	0	21	0	0	–	–	> 0,999
98-NNIN-027									
≥ 4	200	0	0	201	0	0	–	–	> 0,999
< 4	14	2	14,3	14	0	0	5,00	[0,26; 95,61]	0,224

Tabelle 81: Subgruppen (Nicotin, FTZA / FTQ  $\geq 4$  vs. FTZA / FTQ  $< 4$ ) – dauerhafte Rauchfreiheit (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Nicotin			Placebo			Nicotin vs. Placebo		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
		n	%		n	%			
EAGLES / CATS									
$\geq 4$	1770	153	8,6 <sup>c</sup>	1734	86	5,0 <sup>c</sup>	1,74	[1,35; 2,25]	< 0,001
$< 4$	268	43	16,0 <sup>c</sup>	301	31	10,3 <sup>c</sup>	1,56	[1,01; 2,40]	0,044
A6431111									
$\geq 4$	251	29	11,6	133	7	5,3	2,20	[0,99; 4,88]	0,048
$< 4$	64	8	12,5	27	1	3,7	3,38	[0,44; 25,69]	0,236
NICLIB-9142-001 Daten liegen nur zu Monat 6 bzw. Woche 24 vor.									
NICTDP3038 Daten liegen nur zu Monat 6 bzw. Woche 24 vor.									
T89NT01									
$\geq 4$	141	15	10,6	143	4	2,8	3,80	[1,29; 11,18]	0,008
$< 4$	4	2	50,0	–	–	–	–	–	–
T89NT07									
$\geq 4$	111	27	24,3	101	9	8,9	2,73	[1,35; 5,52]	0,003
$< 4$	2	1	50,0	6	1	16,7	3,00	[0,31; 28,84]	0,563
T90NI01									
$\geq 4$	107	11	10,3	109	15	13,8	0,75	[0,36; 1,55]	0,532
$< 4$	4	0	0	2	1	50,0	0,20	[0,01; 3,50]	0,219
T90NI02									
$\geq 4$	124	16	12,9	110	15	13,6	0,95	[0,49; 1,82]	0,890
$< 4$	5	0	0	3	1	33,3	0,22	[0,01; 4,20]	0,195
T90NI03									
$\geq 4$	141	22	15,6	137	7	5,1	3,05	[1,35; 6,92]	0,005
$< 4$	3	1	33,3	2	0	0	2,25	[0,13; 38,09]	0,568
T91NI04									
$\geq 4$	121	36	29,8	124	22	17,7	1,68	[1,05; 2,68]	0,030
$< 4$	–	–	–	–	–	–	–	–	–
T91NT08									
$\geq 4$	294	46	15,6	73	10	13,7	1,14	[0,61; 2,15]	0,820
$< 4$	1	0	0	1	0	0	–	–	> 0,999
T92NNIN002									
$\geq 4$	106	11	10,4	108	6	5,6	1,87	[0,72; 4,87]	0,245
$< 4$	–	–	–	–	–	–	–	–	–

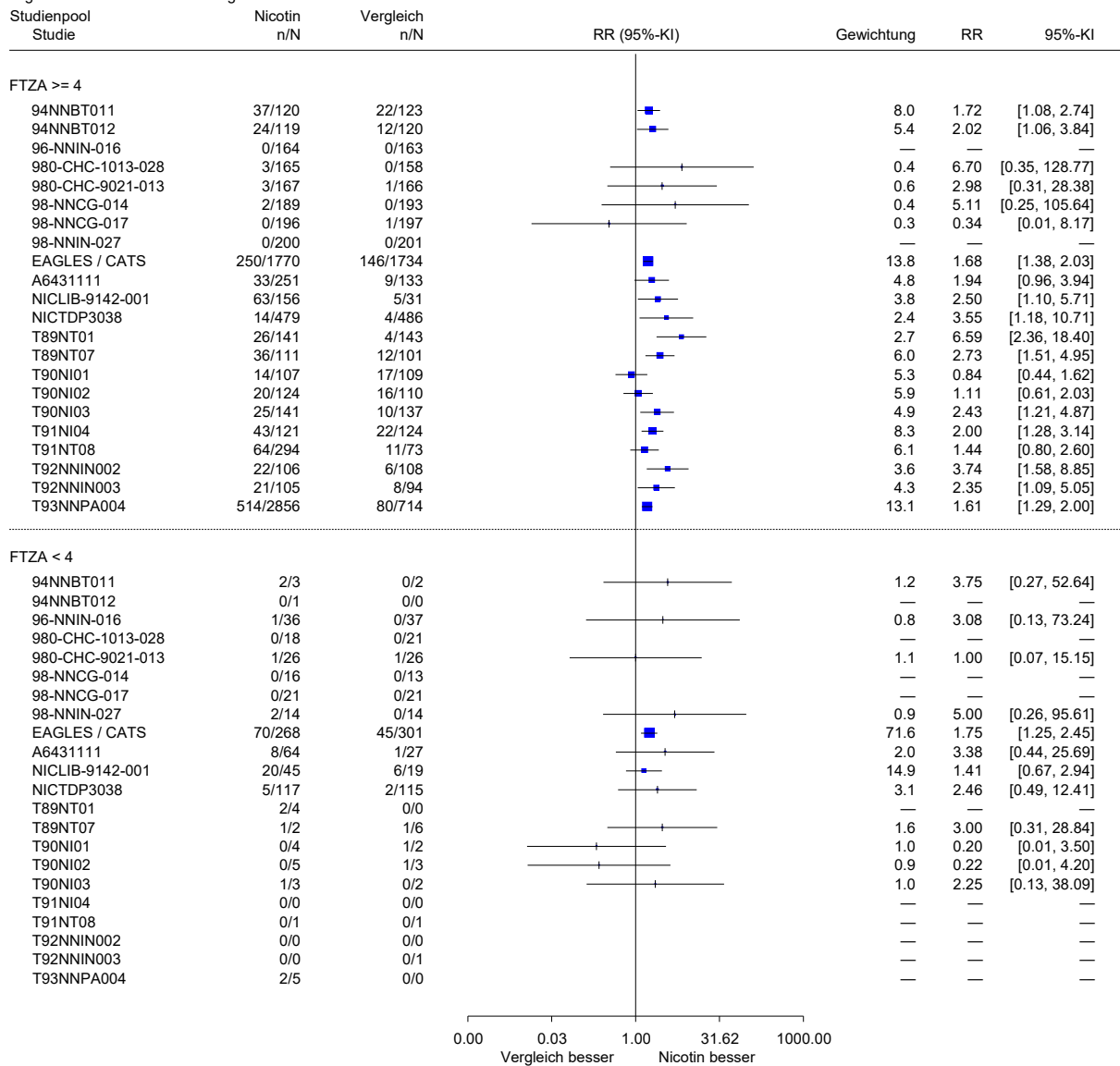
Tabelle 81: Subgruppen (Nicotin, FTZA / FTQ  $\geq 4$  vs. FTZA / FTQ  $< 4$ ) – dauerhafte Rauchfreiheit (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt Merkmal Studie Subgruppe	Nicotin			Placebo			Nicotin vs. Placebo		
	N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		N	Raucherinnen und Raucher mit Ereignissen		RR <sup>a</sup>	[95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
		n	%		n	%			
T92NNIN003									
≥ 4	105	14	13,3	94	7	7,4	1,79	[0,75; 4,25]	0,184
< 4	–	–	–	1	0	0	–	–	–
T93NNPA004									
≥ 4	2856	394	13,8	714	65	9,1	1,52	[1,18; 1,94]	0,004
< 4	5	1	20,0	–	–	–	–	–	–
Gesamt							Interaktion:		0,941 <sup>d</sup>

a. eigene Berechnung von Effekt (im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm mit Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen) und KI (asymptotisch)  
b. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [308])  
c. eigene Berechnung  
d. p-Wert aus Q-Test auf Heterogenität zwischen den Subgruppen

FTQ: Fagerström Tolerance Questionnaire; FTZA: Fagerström-Test für Zigarettenabhängigkeit; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Raucherinnen und Raucher mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Raucherinnen und Raucher; RR: relatives Risiko

Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie - FTZA-Trennwert 4  
 Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6  
 Ergebnissicherheit: hoch + mäßig



Heterogenität zwischen Studienpools: Q=0.38, df=1, p=0.539, I<sup>2</sup>=0%

Abbildung 45: Forest Plot zu Subgruppenanalysen (Nicotin, FTZA ≥ 4 vs. FTZA < 4) – Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6

Nicotin vs. Placebo bzw. keine medikamentöse Therapie - FTZA-Trennwert 4  
 Dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12  
 Ergebnissicherheit: hoch + mäßig

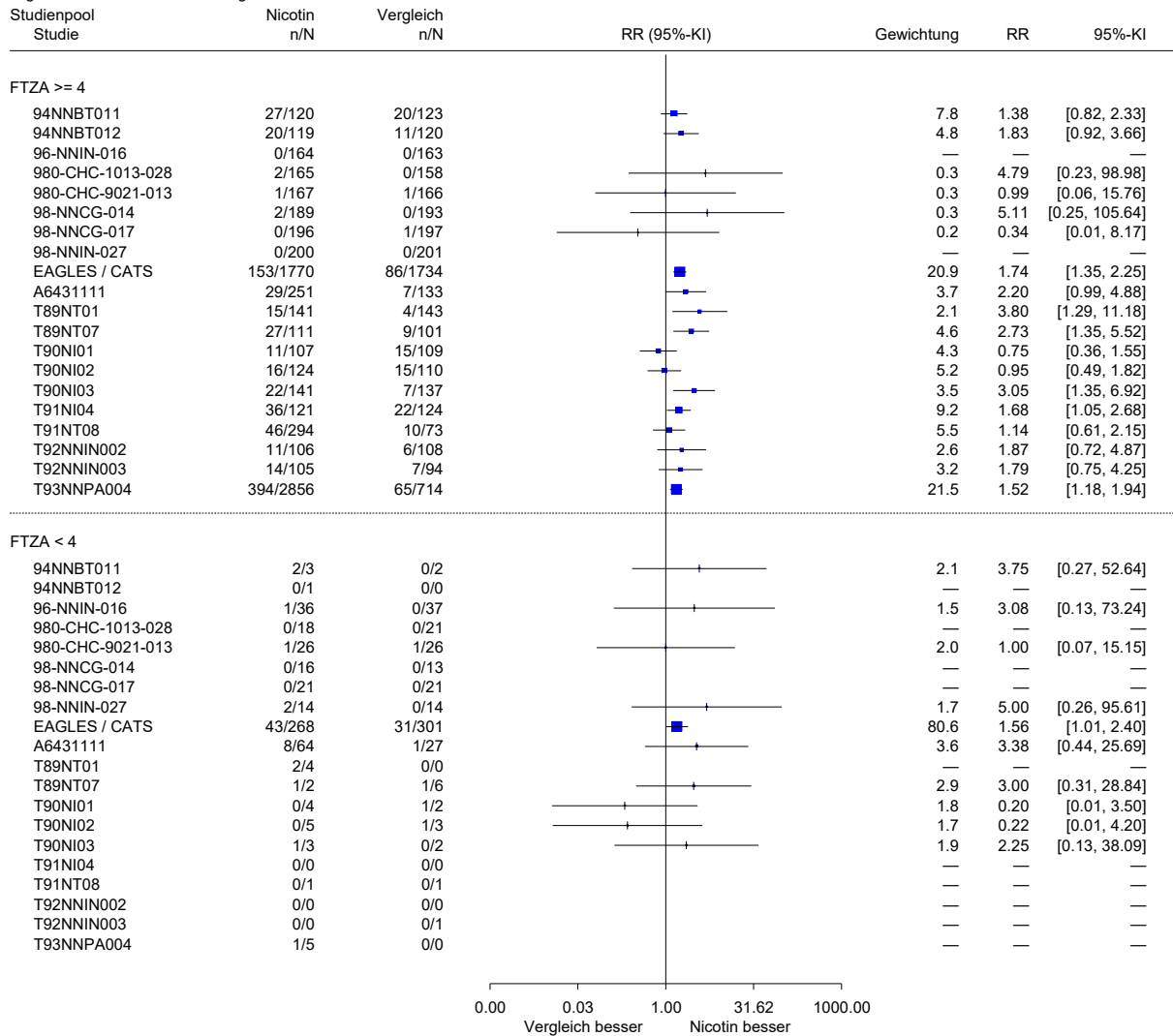


Abbildung 46: Forest Plot zu Subgruppenanalysen (Nicotin, FTZA ≥ 4 vs. FTZA < 4) – Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 12

## **A4 Kommentare**

### **A4.1 Bericht im Vergleich zu anderen systematischen Übersichten**

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche wurden 12 systematische Übersichten identifiziert. Keine der identifizierten systematischen Übersichten grenzt die Population auf schwer Tabakabhängige ein oder betrachtet Populationen getrennt nach FTZA-Trennwerten.

Zu den Wirkstoffen Cytisin, Bupropion sowie zu Wirkstoffkombinationen wurden insgesamt 9 systematische Übersichten identifiziert. Die Fragestellungen zu Bupropion und Wirkstoffkombinationen konnten aufgrund fehlender Datenlieferung durch den Hersteller jedoch nicht abschließend bearbeitet werden. Zudem konnte sowohl für Bupropion und die Kombinationen als auch für Cytisin aufgrund fehlender Subgruppenanalysen für das Merkmal Schwere der Tabakabhängigkeit nicht geprüft werden, ob die Daten der Gesamtpopulationen der Studien für die Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung zu schwer Tabakabhängigen herangezogen werden können. Die Ergebnisse der systematischen Übersichten zu Bupropion, Cytisin und Wirkstoffkombinationen können daher nicht sinnvoll eingeordnet werden.

Für die Fragestellung zu Nicotin sind vornehmlich die systematischen Übersichten von Hartmann-Boyce 2018, Fanshawe 2017 und Claire 2020 relevant. Für Vareniclin ist insbesondere das Review Livingstone-Banks 2023 relevant. Die Ergebnisse stimmen weitgehend mit den Ergebnissen der vorliegenden Nutzenbewertung überein. Details und Abweichungen werden in den folgenden Textabschnitten beschrieben.

#### **A4.1.1 Vareniclin**

Bei der systematischen Übersicht Livingstone-Banks 2023 handelt es sich um eine Aktualisierung der zuvor identifizierten systematischen Übersicht Cahill 2016. Sie umfasst die Wirkstoffe Vareniclin und Cytisin. Es wird unter anderem Vareniclin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie untersucht. Der untersuchte Studienpool stimmt mit dem der Nutzenbewertung weitgehend überein. Rauchfreiheit wurde hier über den Endpunkt Abstinenz zum längsten Beobachtungszeitraum (mindestens 6 Monate) analysiert. Dabei wurden bevorzugt Auswertungen zur dauerhaften Rauchfreiheit herangezogen. Sofern diese nicht vorhanden waren, ging die jeweils beste verfügbare Operationalisierung zur Rauchfreiheit (z. B. Punktprävalenzen) in die Analyse ein. Wie in der Nutzenbewertung zeigt sich auch in der Analyse von Livingstone-Banks 2023 bei der Rauchfreiheit ein deutlicher Vorteil von Vareniclin gegenüber keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung mit hoher Ergebnissicherheit. Neuropsychiatrische Nebenwirkungen wurden durch die Analyse der SUEs sowie der einzelnen UEs Schlaflosigkeit, abnorme Träume, Depression und Suizidgedanken betrachtet. Die Ergebnisse sind im Einklang mit dem Ergebnis der Nutzenbewertung, da sich in dem Cochrane Review deutliche Effekte zum Nachteil von

Vareniclin bei Schlaflosigkeit und abnormen Träumen zeigen und bei den Endpunkten neuropsychiatrische SUEs, Depression und Suizidgedanken jeweils kein statistisch signifikanter Effekt vorliegt. Anders als in der Nutzenbewertung zeigt sich in dem Cochrane Review ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Vareniclin in dem Endpunkt SUEs (relatives Risiko 1,23; 95 %-Konfidenzintervall: [1,01; 1,48]). Da die untere Konfidenzintervallgrenze nahe am Nulleffekt liegt, reduzieren die Autoren die Aussagesicherheit dieser Daten. In der Nutzenbewertung zeigt der Effekt zwar eine Tendenz zum Nachteil von Vareniclin, ist aber nicht statistisch signifikant (relatives Risiko 1,08; 95 %-Konfidenzintervall: [0,86; 1,36]). Gründe für diese unterschiedlichen Ergebnisse können Unterschiede im analysierten Studienpool, unterschiedliche metaanalytische Verfahren und unterschiedliche Datenquellen sein. Die Kernaussage eines Nutzens von Vareniclin gegenüber keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung wird sowohl in der vorliegenden Nutzenbewertung als auch im Cochrane Review getroffen.

#### **A4.1.2 Nicotin**

Im Review Hartmann-Boyce 2018 wurden 131 Studien in die Auswertungen zum Endpunkt Rauchfreiheit eingeschlossen. Es wurden Studien zu allen zugelassenen Darreichungsformen und Wirkstärken von Nicotin eingeschlossen. Mit Ausnahme der Studien zu schwangeren Raucherinnen, die im Review Claire 2020 betrachtet werden, betrug die Studiendauer mindestens 6 Monate. Für die Auswertungen zur Rauchfreiheit wurde die jeweils strikteste in den Studien verfügbare Definition der Rauchfreiheit herangezogen. Studien, die Ergebnisse zur dauerhaften Rauchfreiheit berichteten, wurden somit zusammen mit Studien ausgewertet, die lediglich eine 7-Tage- oder 30-Tage-Punktprävalenz berichteten. Gegenüber dem Review Hartmann-Boyce 2018 wurden in den Auswertungen der vorliegenden Nutzenbewertung 43 Studien und somit deutlich weniger Studien berücksichtigt. Unter den 43 Studien finden sich 22 Studien, die sowohl für die Auswertungen der vorliegenden Nutzenbewertung als auch für die Auswertungen im Review Hartmann-Boyce 2018 herangezogen wurden (siehe Abschnitt 4.1). Unterschiede im Studienpool zwischen der vorliegenden Nutzenbewertung und dem Review Hartmann-Boyce 2018 beruhen zum einen darauf, dass in den Auswertungen für die hier vorliegende Nutzenbewertung nur diejenigen Studien berücksichtigt wurden, die den Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit in geeigneter Operationalisierung berichteten. Zum anderen liegen nicht zu allen in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachteten Herstellerstudien öffentlich zugängliche Informationen vor, diese Studien konnten im Review Hartmann-Boyce 2018 somit nicht berücksichtigt werden. Zudem sind in die Auswertungen im Review Hartmann-Boyce 2018 Ergebnisse aus Studien eingegangen, die nicht den Einschlusskriterien der vorliegenden Nutzenbewertung entsprachen.

Im Review Hartmann-Boyce zeigt sich in der gepoolten Analyse aller Studien ein Vorteil von Nicotin gegenüber keiner medikamentösen Therapie (relatives Risiko 1,55; 95 %-

Konfidenzintervall: [1,49; 1,61]). In der getrennten Betrachtung der Ergebnisse für die dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6 zeigt sich der Vorteil von Nicotin sowohl im Pool der Studien zu Nicotinkaugummis als auch im Pool der Studien zu transdermalen Pflastern. Gleiches gilt für die Ergebnisse zur dauerhaften Rauchfreiheit zu Monat 12. Die Ergebnisse zur dauerhaften Rauchfreiheit im Review Hartmann-Boyce 2018 entsprechen somit den Ergebnissen der vorliegenden Nutzenbewertung. In der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgte keine getrennte metaanalytische Betrachtung der verschiedenen Darreichungsformen und Wirkstärken. Im Review Hartmann-Boyce 2018 wurden unterschiedliche Darreichungsformen jedoch separat analysiert. Der Vorteil von Nicotin zeigt sich dabei konsistent für alle Darreichungsformen. Lediglich für die Kombinationen aus einem transdermalen Pflaster und einem Kaugummi (2 Studien) oder einem Inhalator (1 Studie) zeigt sich kein statistisch signifikanter Effekt.

Eine quantitative Synthese der Ergebnisse zu Nebenwirkungen erfolgte im Review Hartmann-Boyce 2018 nicht. Die in der Nutzenbewertung identifizierten Nachteile von Nicotin bei einzelnen nicht schwerwiegenden spezifischen UEs decken sich jedoch mit den im Review Hartmann-Boyce 2018 qualitativ beschriebenen häufig auftretenden Nebenwirkungen. Eine Häufung schwerwiegender kardiovaskulärer Nebenwirkungen unter Behandlung mit Nicotin wurde im Review Hartmann-Boyce 2018 analog zur hier vorliegenden Nutzenbewertung ebenfalls nicht beobachtet.

Insgesamt bestehen somit keine relevanten Unterschiede hinsichtlich des Nutzens von Nicotin gegenüber keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung zwischen der vorliegenden Nutzenbewertung und dem Review Hartmann-Boyce 2018.

Die in den Reviews Claire 2020 und Fanshawe 2017 betrachteten Studien zu schwangeren Raucherinnen sowie jugendlichen Raucherinnen und Rauchern sind mit Ausnahme 1 Studie auch im Studienpool für die hier vorliegende Nutzenbewertung zu Nicotin enthalten. Da diese Studien den Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit nicht berichten, wurden sie in den Auswertungen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, sodass ein Vergleich der Ergebnisse aus der Nutzenbewertung und den Reviews Claire 2020 sowie Fanshawe 2017 nicht möglich ist. Die Ergebnisse der Reviews Claire 2020 und Fanshawe 2017 zu Schwangeren und Jugendlichen wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung unterstützend für die gemeinsame Nutzensaussage aller von der Zulassung umfassten Raucherinnen und Raucher herangezogen. Es wird jedoch darauf hingewiesen, dass die beobachteten Effekte zur Rauchfreiheit in den 2 Studien zu jugendlichen Raucherinnen und Rauchern in der Metaanalyse von Fanshawe 2017 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Nicotin und keiner medikamentösen Therapie zeigen.



## **A4.2 Kritische Reflexion des Vorgehens**

### **A4.2.1 Beobachtungsdauer für den Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit**

In die Analyse wurden Studien mit einer Beobachtungsdauer von mindestens 6 Monaten eingeschlossen. In vielen Studien wurde die dauerhafte Rauchfreiheit auch zusätzlich nach 12 Monaten erfasst. Für einen längeren Beobachtungszeitraum liegen nur vereinzelt Daten vor. Eine längere Beobachtungsdauer der dauerhaften Rauchfreiheit wäre wünschenswert. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass bereits zu Monat 6 aussagekräftige Unterschiede zwischen den hier untersuchten Wirkstoffen und keiner medikamentösen Therapie beobachtbar sind.

### **A4.2.2 Definition der schweren Tabakabhängigkeit**

Die vorliegende Nutzenbewertung untersucht die medikamentöse Tabakentwöhnung bei schwerer Tabakabhängigkeit. Die Schwierigkeiten einer Definition der schweren Tabakabhängigkeit wurden in der Erörterung zum Vorbericht ausführlich diskutiert. Eine eindimensionale Definition, die sich auf einen Punktwert im FTZA beschränkt, wird von den Stellungnehmenden kritisch gesehen. Insbesondere werde die Unfähigkeit zur Abstinenz, die sich z. B. in der Anzahl der erfolglosen Abstinenzversuche aber auch in einem Tabakkonsum trotz bestehender tabakassoziierter Erkrankung oder Schwangerschaft äußern kann, als weiteres wichtiges Kriterium zur Beurteilung der Schwere der Tabakabhängigkeit angesehen, welches in der ICD-10 1 von 6 Kriterien zur Diagnose einer Tabakabhängigkeit darstellt [3,9]. Während die Unfähigkeit zur Abstinenz durch den FTZA nur unzureichend abgebildet sei, berücksichtigten die ICD-10-Diagnosekriterien die Mehrdimensionalität der Tabakabhängigkeit [309].

Der FTZA ist dennoch ein in der klinischen Forschung häufig eingesetztes Instrument zur Einschätzung der Schwere der Tabakabhängigkeit. In verschiedenen Publikationen wird ein Grenzwert von 6 oder höher im FTZA für die Definition einer starken körperlichen Tabakabhängigkeit herangezogen [11-14]. Im Berichtsplan wurde daher für die Zwecke der Nutzenbewertung eine schwere Tabakabhängigkeit bei erwachsenen Raucherinnen und Rauchern definiert als ein Punktwert von 6 oder höher im FTZA. Ein einheitlicher wissenschaftlicher Konsens über die Definition einer schweren Tabakabhängigkeit anhand von Instrumenten oder eines geeigneten Trennwertes zur Unterscheidung zwischen schwer, mittel und leicht tabakabhängigen Raucherinnen und Rauchern besteht jedoch nicht, was auch in den schriftlichen Stellungnahmen zum Berichtsplan sowie zum Vorbericht angemerkt wurde (siehe Abschnitt A4.3). Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden daher verschiedene FTZA-Trennwerte (4 [mittlere körperliche Abhängigkeit gemäß FTZA], 5 und 6 [starke körperliche Abhängigkeit gemäß FTZA]) für die Herstelleranfragen verwendet.

#### **A4.2.3 Betrachtung der Gesamtpopulation der Studien für die vorliegenden Fragestellungen zu Nicotin und Vareniclin**

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden Aussagen zum Nutzen bzw. Schaden der untersuchten Wirkstoffe bei Raucherinnen und Rauchern mit schwerer Tabakabhängigkeit anhand der Ergebnisse der Gesamtpopulation getroffen. Dies wird durch die vorliegende besondere Datensituation begründet. Studien, die ausschließlich Raucherinnen und Raucher mit schwerer Tabakabhängigkeit untersuchten, existieren nicht in relevantem Umfang. Subgruppenanalysen nach Schwere der Tabakabhängigkeit lagen lediglich vereinzelt vor. Der durch die Informationsbeschaffung resultierende Studienpool umfasst einen relevanten Anteil IITs, bei denen geeignete Daten zu Teilpopulationen erfahrungsgemäß nur in Einzelfällen durch Autorenanfragen beschafft werden können. Dies gilt insbesondere für den Studienpool zu Nicotin, bei dem der Studienpool zu ca. 70 % aus IITs besteht, die etwa zur Hälfte im letzten Jahrhundert durchgeführt wurden. Eine umfassende Anfrage von Teilpopulationen zu allen relevanten Studien hätte daher mit hoher Wahrscheinlichkeit einen unvollständigen Studienpool zur Folge gehabt, auf dessen Basis potenziell keine Nutzensaussage möglich gewesen wäre. Stattdessen wurden in der vorliegenden Datensituation mit einer großen Anzahl an Studien Subgruppenanalysen nach 3 FTZA-Trennwerten (4, 5 und 6) für 12 Studien zu Vareniclin sowie für 24 Studien zu Nicotin von den Herstellern angefordert, um eine Effektmodifikation durch die Schwere der Tabakabhängigkeit im maßgeblichen Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu untersuchen. Dabei ist anzumerken, dass für 2 der 24 Studien zu Nicotin keine Subgruppenanalysen (Studie S1420015) bzw. Subgruppenanalysen lediglich zum Trennwert 6 für den Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu Monat 6 (Studie CHN-Nicotine Mint Lozeng-002) durch den Hersteller bereitgestellt wurden. Eine Effektmodifikation durch das Merkmal Schwere der Tabakabhängigkeit konnte dadurch mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden. Dies erlaubt in der vorliegenden Datensituation, die in die Studien eingeschlossenen Gesamtpopulationen zu betrachten und diese Ergebnisse auf die Raucherinnen und Raucher mit schwerer Tabakabhängigkeit zu übertragen. Sich aufgrund des Vorgehens, Anfragen zu Subgruppenanalysen auf den maßgeblichen Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit zu beschränken, ergebende Unsicherheiten bei weiteren Endpunkten wurden bei der Aussagesicherheit adressiert.

#### **A4.3 Würdigung der Anhörung**

##### **A4.3.1 Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan**

Insgesamt wurden 7 Stellungnahmen zum Berichtsplan frist- und formgerecht eingereicht.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente überprüft.

Die wesentlichen Argumente der Stellungnahmen werden in der nachfolgenden Tabelle 82 gewürdigt. Literaturzitate aus dem Wortlaut der Stellungnahmen finden sich im separaten Dokument „Dokumentation der Anhörung“.

Tabelle 82: Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan (Sortierung nach Argument; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
<b>Argument 1: Daten aus DEBRA-Studie</b>		
1)	<p><b>Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)</b></p> <p>In dem Berichtsplan an angegebener Stelle erklärt das IQWiG: „... Zwar ist der Anteil der Raucherinnen und Raucher seit den 1980er-Jahren leicht rückläufig ..., dennoch rauchte in Deutschland gemäß Angaben des Mikrozensus aus dem Jahr 2017 noch ein Anteil von 22,4 % der Gesamtbevölkerung über dem 15. Lebensjahr. Der Raucheranteil betrug bei Frauen 19 % und bei Männern 26 %...“</p> <p>Hierzu empfiehlt der BAH aktuellere Daten zu verwenden, z. B. aus der vom zuständigen Ministerium in NRW und dem Bundesministerium für Gesundheit geförderten DEBRA-Studie. Danach beträgt der Raucheranteil 37,6%, ein Anstieg gegenüber den vorhergehenden Jahren.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der BAH schlägt vor, dass in den Berichtsplan aktuellere Daten zur Prävalenz und Inzidenz aufgenommen werden (siehe DEBRA-Studie).</p>	<p><u>Keine Änderung des Berichtsplans:</u></p> <p>Im Berichtsplan wurden aufgrund der deutlich größeren Datenbasis die Ergebnisse des Mikrozensus dargestellt. In Abschnitt 1 des Vorberichts wurden nun zusätzlich die Ergebnisse der DEBRA-Studie aufgenommen.</p>
2)	<p><b>Johnson &amp; Johnson GmbH</b></p> <p>Das IQWiG gibt in seinem Berichtsplan an, dass der Raucheranteil mit 22,4% rückläufig sei und es nur etwa 3 % bis 5 % der Raucher gelinge, aus eigenem Willen das Rauchen zu beenden. Die neuesten Datenerhebungen der von dem Bundesministerium für Gesundheit geförderten DEBRA Studie aus 08/2022 belaufen sich hingegen auf einen Raucheranteil von 37,6 % und zeigen damit einen starken Anstieg in den letzten Jahren. Diese Daten, zusammen mit der Tatsache, dass es dem Großteil der Raucher nicht gelingt, das Rauchen aus eigenem Willen zu beenden, unterstützen die Wichtigkeit der Verfügbarkeit einer Therapie zur Tabakentwöhnung in Deutschland.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Es wird dem IQWiG vorgeschlagen, die neuesten Daten zum Raucheranteil in Deutschland heranzuziehen und den Abschnitt dementsprechend anzupassen: „Tabakrauchen gilt als das verbreitetste vermeidbare Gesundheitsrisiko in Deutschland, dennoch raucht in Deutschland gemäß Angaben der DEBRA Studie aus August 2022 noch ein Anteil von 37,6 % der Gesamtbevölkerung über dem 14. Lebensjahr. [Deutsche Befragung zum Rauchverhalten (DEBRA). Prävalenz aktueller Tabak-Raucher*innen in Deutschland, Stand 08/2022 [online]. [Zugriff: 16.09.2022]. URL: <a href="https://www.debra-study.info/">https://www.debra-study.info/</a>]“.</p>	

Tabelle 82: Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan (Sortierung nach Argument; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
<b>Argument 2: Einschränkung der Population auf schwer tabakabhängige Raucherinnen und Raucher; Definition der schweren Tabakabhängigkeit</b>		
3)	<p><b>Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)</b></p> <p>Es sollen nur Studien in die Bewertung aufgenommen werden, in der teilnehmende Raucherinnen und Rauchern einen Punktwert von 6 oder höher im Fagerström-Test für Zigarettenabhängigkeit (FTZA) aufweisen. Bei fehlendem FTZA sollen andere Instrumente zum Einsatz kommen, wie der Heaviness of Smoking Index (HSI) ab einem Punktwert von 5 oder höher oder die Abfrage des täglichen Zigarettenkonsums ab einer Menge von 30 oder mehr.</p> <p>Wir halten eine Dichotomisierung der Abhängigkeit und den Ausschluss von Raucher*innen unter einem gewissen Schwellenwert aus verschiedenen Gründen für äußerst problematisch:</p> <p>1. Die Bewertung der Tabakabhängigkeit eines/einer Patient*in und der einzuschätzende Mehrwert einer Arzneimitteltherapie für den/die Patient*in zur Erlangung des Rauchstopps ist komplex und kann nicht einzig von einem Schwellenwert auf einem Fragebogen (FTZA, HSI, Zigaretten/Tag) abhängig gemacht werden. Es liegt in der Bewertung des/der behandelnden Hausarztes/Hausärztin im Rahmen einer gemeinsamen Entscheidungsfindung und unter Berücksichtigung der Situation des/der individuellen Patient*in, ob eine Arzneimitteltherapie zur Behandlung der Abhängigkeit indiziert ist, wobei o.g. Punktwerte lediglich als ein Hilfsmittel neben einer Reihe anderer Faktoren in die Bewertung einfließen können. Es besteht die Gefahr, dass durch Einsatz eines Schwellenwertes Patient*innen ausgegrenzt würden, für die eine Arzneimitteltherapie sinnvoll wäre.</p> <p>2. Es gibt keine wissenschaftliche Evidenz und daher auch keine Leitlinienempfehlungen zum Einsatz von Schwellenwerten aus Fragebögen um zu entscheiden, für welche Patient*innen eine Arzneimitteltherapie indiziert ist. Es wird keine/kaum klinische Studien zu solchen Untergruppen von Raucher*innen geben, da jede Dichotomisierung einer Abhängigkeit vollkommen arbiträr ist und grundsätzlich Raucher*innen auf dem gesamten Spektrum der Abhängigkeit von einer Arzneimitteltherapie profitieren können (siehe auch Punkt 1).</p>	<p><u>Keine Änderung des Berichtsplans:</u></p> <p>Die Eingrenzung der Fragestellung auf Raucherinnen und Raucher mit schwerer Tabakabhängigkeit ist durch den Auftrag und die Auftragskonkretisierung des G-BA vorgegeben. Dies trifft auch auf den Einsatz des „Fagerström Tolerance Questionnaire (FTQ) oder analog“ für die Schweregradeinteilung zu. Eine grundsätzliche Abkehr von der kritisierten Dichotomisierung ist daher für diese Nutzenbewertung nicht möglich.</p> <p>Der ICD-10-Code F17. (Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak) erlaubt hinsichtlich des Schweregrads nur eine Differenzierung in schädlichen Gebrauch und Abhängigkeitssyndrom. Eine Definition von schwerer Abhängigkeit ist darüber nicht möglich.</p>

Tabelle 82: Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan (Sortierung nach Argument; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>3. Der Einsatz von Fragebögen zur Dichotomisierung von Raucher*innen, die eine Arzneimitteltherapie erstattet bekommen oder nicht, entspricht nicht dem hausärztlichen Handeln und ist ethisch äußerst fragwürdig. In der Praxis würde das bedeuten, dass einem Großteil der rauchenden Patient*innen, denen der Hausarzt/die Hausärztin eine Arzneimitteltherapie empfehlen würde, nach Ausfüllen des Fragebogens eine kostenfreie Therapie mit bewiesenen effektiven und sicheren Arzneimitteln zur Unterstützung des Rauchstopps vorenthalten würde. Laut aktuellen Daten der Deutschen Befragung zum Rauchverhalten (DEBRA) erfüllen nämlich lediglich etwa 5% der Raucher*innen in Deutschland das Kriterium Heaviness of Smoking Index (HSI) &gt;5 oder Zigaretten/Tag &gt;30</p> <p>Wir möchten in diesem Zusammenhang zu bedenken geben, dass aufgrund der schwerwiegenden gesundheitlichen Folgen des Tabakrauchens, Therapien zur Tabakentwöhnung zu den kosten-effektivsten medizinischen Interventionen überhaupt gehören.</p>	<p>Raucherinnen und Raucher mit schwerwiegenden tabakassoziierten somatischen Erkrankungen oder ausgeprägter psychischer Komorbidität sind vom Auftrag des G-BA und damit von dieser Nutzenbewertung nur umfasst, sofern sie eine schwere Tabakabhängigkeit aufweisen. Das Vorhandensein einer der angeführten Erkrankungen oder Gesundheitszustände ist nicht hinreichend zum Nachweis einer schweren Tabakabhängigkeit.</p>

Tabelle 82: Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan (Sortierung nach Argument; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>Vorgeschlagene Änderung: Wir schlagen daher vor, das Kriterium einer starken Abhängigkeit anhand eines definierten Schwellenwertes auf dem FTZA oder einem der anderen genannten Instrumente für die Studienselktion fallen zu lassen, und als Population für die Bewertung alle aktuellen Tabakraucher*innen einzuschließen.</p>	<p>Im Rahmen der Nutzenbewertung wurde untersucht, ob eine Effektmodifikation durch das Merkmal Schwere der Tabakabhängigkeit gemessen anhand verschiedener FTZA-Trennwerte für den Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit besteht (siehe Abschnitte 4.4.1 und 4.5.1). Da für Vareniclin und Nicotin eine Effektmodifikation mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden konnte, erfolgte für diese Wirkstoffe die Bewertung auf Basis der Gesamtpopulationen der eingeschlossenen Studien.</p> <p>Die vorab festgelegten Ausweiskriterien HSI und Anzahl gerauchter Zigaretten pro Tag mussten nicht angewendet werden. Eine Anpassung der Kriterien erfolgte nicht.</p>

Tabelle 82: Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan (Sortierung nach Argument; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
4)	<p><b>Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN); Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie e. V. (DG-Sucht); Wissenschaftlicher Aktionskreis Tabakentwöhnung (WAT) e. V.</b></p> <p>Der vom GBA erteilte Prüfauftrag an das IQWiG bezieht sich auf das Gesundheitsversorgungsweiterentwicklungsgesetz von 2017 und ist damit auf die Zielgruppe „schwer tabakabhängiger Patient:innen“ eingegrenzt. Das IQWiG formuliert zur Definition abhängiger Rauchender:</p> <p><i>„Da der Grenzwert von 6 oder mehr Punkten (Anm.: im Fagerströmtest) in internationalen Publikationen für die Definition einer starken Tabakabhängigkeit herangezogen wird [10-13], wird für die Zwecke der vorliegenden Nutzenbewertung auch im vorliegenden Bericht ein Wert von 6 oder höher im Fagerström-Test zur Abgrenzung einer schweren Tabakabhängigkeit verwendet.“</i> (S.2).</p> <p>Das IQWiG stellt hierzu richtig fest: <i>„Zusammenfassende Ergebnisse zum Nutzen und Schaden der Wirkstoffe Bupropion, Cytisin, Nicotin und Vareniclin in der Personengruppe der Raucherinnen und Raucher mit schwerer Tabakabhängigkeit existieren bislang jedoch nicht.“</i> (S.3)</p> <p>Wir möchten von Seiten der Fachgesellschaften „Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) e.V.“, „Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie (DG-Sucht) e.V.“, Wissenschaftlicher Aktionskreis Tabakentwöhnung (WAT) e.V. nachdrücklich darauf hinweisen, dass aus wissenschaftlicher Perspektive und aus klinischer Expertensicht eine Erweiterung des Prüfauftrags auf mindestens drei Zielgruppen angezeigt ist, die für eine professionelle Tabakentwöhnung mit pharmakologischer Behandlung zu adressieren sind:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Raucher:innen mit einer Abhängigkeit nach ICD-10;</li> <li>2. Raucher:innen mit schwerwiegenden tabakassoziierten somatischen Erkrankungen (z. B. COPD, KHK, Gefäßerkrankungen, Tumorerkrankungen) bzw. mit Erkrankungen oder in Gesundheitszuständen, für die Rauchen einen besonderen Risikofaktor für die Entstehung oder den Verlauf darstellt (z. B. Schwangerschaft, Wundheilung);</li> <li>3. Raucher:innen mit ausgeprägter psychischer Komorbidität (z. B. weitere Substanzkonsumstörung, affektive Störungen, psychotische Störungen) oder rückfallkritischer psychischer Vulnerabilität oder Instabilität.</li> </ol> <p>Eine Einengung auf die Zielgruppe der „schwer“ tabakabhängige Raucher:innen“ läuft dem wissenschaftlichen Erkenntnisstand zum Zusammenhang tabakbedingter Folgeschäden mit dem Tabakkonsum und der Tabakabhängigkeit zuwider: Folgen des Rauchens sind nicht monokausal auf die schwere Abhängigkeit, sondern auf die Intensität des Konsums und die individuellen Konsumgewohnheiten (z. B. inhalatives vs. non-inhalatives Rauchen) im Rahmen einer Abhängigkeit sowie die individuelle Vulnerabilität (z. B. aufgrund einer somatischen Komorbidität oder genetischen Disposition) zurückzuführen.</p>	

Tabelle 82: Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan (Sortierung nach Argument; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>Darüber hinaus ist durch die mit dem Gesetzentwurf vorgenommene Einengung auf die medikamentöse Unterstützung des Rauchstopps die Komplexität der Behandlung abhängiger Raucher ignoriert worden. Eine eindimensionale Ausrichtung auf die Behandlung der Entzugssymptomatik ist genauso wenig zielführend wie die alleinige medikamentöse Entzugsbehandlung des alkoholabhängigen Menschen. Während diese schon seit Jahrzehnten traditionell fachlich im Rahmen einer „Qualifizierten Entgiftung“ (Fachterminus) sowohl die psychosoziale als auch die pharmakologische Seite der Behandlung abbildet, wird dem schwer abhängigen Rauchenden unterstellt, die Abhängigkeit mittels einer entzugsmildernden Medikation und der reinen Vorsatzbildung überwinden zu können. Die aktuellen internationalen und nationalen Leitlinien gehen davon aus, dass eine nachhaltige und wirksame Behandlung mit Entzugsmedikamenten nur in der Kombination mit psychosozialen bzw. verhaltenstherapeutisch basierten Interventionen möglich ist.</p> <p>Begründung</p> <p>Die Begrenzung des Begriffes „starke Abhängigkeit“ auf einen Wert von mind. 6 Punkten im Fagerströmtest scheint eine auf Alltagssprachlichem Verständnis basierende politische, nicht jedoch medizinisch-fachliche und klinisch anerkannte Definition zu sein. Die Einengung der Begrifflichkeit „starke Tabakabhängigkeit“ auf einen Wert im Fagerströmtest von FTND &gt; 6 geht mutmaßlich auf eine Fehlinterpretation der Bedeutung des FTND zurück.</p> <p>Die vorhandene Studienlage und die darauf formulierten Leitlinien sind sich einig darin, dass der Einsatz des FTND dazu dient, Orientierungspunkte in Bezug auf Abhängigkeitsausprägungen für klinisch-therapeutische Entscheidung bereitzustellen. Der FTND als sog. dimensionales Maß war nie dazu gedacht, eine klinische Abhängigkeitsdiagnose zu begründen. Der Fagerströmtest ersetzt also nicht die diagnostischen Kriterien der ICD-10. Auch die Begründung einer Medikation ab einem Fagerstöm-Wert &gt;6 entspricht nicht den Expertenempfehlungen. In den Leitlinien wird vielmehr ab einem Wert von 3 Punkten im Fagerströmtest eine medikamentöse Unterstützung empfohlen. Gleichwohl dient der Wert des Fagerströmtest der Charakterisierung der Zielgruppe. In den entscheidenden Metaanalysen der renommierten Cochrane-Study-Group, die die internationale wissenschaftliche Evidenz für zahlreiche medizinische Fragestellungen zusammenträgt und auswertet, wird die Wirksamkeit diverser medikamentöser Strategien bei abhängigen Rauchenden belegt (Hartmann-Boyce et al. 2016; Cahill et al. 2013, Cahill et al. 2016, Stead et al. 2008). Darunter befinden sich auch Studien, die eine Wirksamkeit der Nikotinersatztherapie bei Menschen mit einem Wert von mehr als 6 Punkten im Fagerströmtest belegen, wenngleich dies nicht als Minimum für eine Behandlungsbedürftigkeit festgelegt wird.</p>	



Tabelle 82: Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan (Sortierung nach Argument; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>In der Cochrane Analyse von Hartmann-Boyce et al. 2016 zu NRT wurde bei einem Teil der Studien (15/133 Studien) der durchschnittliche FTND der Probanden angegeben: die Werte reichten von Maximal 7,8 bis Minimal 4,4. Durchschnittlich hatten die angegebenen Studien einen FTND von 5,6 mit einem Medianen FTND von 5,3. Ebenso wurde für einen Teil der inkludierten Studien der durchschnittliche CPD (cigarettes per day – gerauchte Zigaretten pro Tag) angegeben (91/133 Studien): die Werte reichten von maximal 38 bis minimal 6. Durchschnittlich hatten die angegebenen Studien einen CPD von 23,6 mit einem Medianen CPD von 24. Ähnlich dazu wurden in der Cochrane Analyse von Cahill et al. 2016 zu partiellen Nikotin-Rezeptor Agonisten bei einem Teil der inkludierten Studien der durchschnittliche FTND der Probanden mit angegeben. Hier muss zwischen Studien zu Cytisin und Vareniclin unterschieden werden: bei Cytisin (3/4 Studien FTND angegeben) reichten die Werte von Minimal 5,3 bis Maximal 6,2. Durchschnittlich hatten die angegebenen Studien einen FTND von 5,6 mit einem medianen FTND von 5,4. Der CPD wurde bei 3/4 Studien angegeben. Die Werte reichten von minimal 19 bis maximal 23. Durchschnittlich hatten die Studien einen CPD von 21,3 mit einem Median von 22. Bei Vareniclin (32/39 Studien FTND angegeben) reichten die Werte von minimal 2,9 bis maximal 6,5. Durchschnittlich hatten die angegebenen Studien einen FTND von 5,4 mit einem medianen FTND von 5,5. Der CPD wurde bei 31/39 Studien angegeben. Die Werte reichten von minimal 7,6 bis maximal 28. Durchschnittlich hatten die Studien einen CPD von 20,9 mit einem Median von 21. Zusammenfassend zeigt sich, dass in den führenden, aktuellen Cochrane-Reviews Probandenkollektive mit durchschnittlichen FTND Werten &lt; 6 in RCT untersucht wurden. Dies impliziert, dass ein kategorischer Ausschluss von Rauchern im o.g. Vorhaben von IQWiG mit einem FTND &lt; 6 nicht mit der wissenschaftlichen Praxis übereinstimmt. Ähnlich verhält es sich mit dem im Berichtsplan definierten Grenzwert von &gt; 30 CPD (siehe 4.1.1, bei nicht Anwendbarkeit des HSI wird „der tägliche Zigarettenkonsum zur Abgrenzung der Schwere der Tabakabhängigkeit herangezogen (&gt; 30 Zigaretten täglich analog zur höchsten aufgeführten Kategorie für den täglichen Zigarettenkonsum in den Instrumenten FTZA und HSI)“). Wie oben dargestellt hatten die in den führenden Cochrane-Reviews inkludierten RCT im Durchschnitt alle einen geringeren CPD als die vorgeschlagenen &gt; 30. Der Grenzwert entspricht also auch hier nicht der gängigen wissenschaftlichen Praxis.</p>	

Tabelle 82: Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan (Sortierung nach Argument; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>Die Entscheidung, einen rauchenden Menschen als „schwer abhängig“ anzusehen, ist eine klinische Festlegung, die vom versierten Behandler, einer Ärzt:in, Psychotherapeut:in oder einer ausgebildeten Fachkraft in der Tabakentwöhnung mit medizinischer, psychologischer oder psychosozialer Profession vorzunehmen ist. Welche Kriterien definieren dabei aus Expertensicht eine „schwere Abhängigkeit“?</p> <p>Die Erfüllung der anerkannten diagnostischen Kriterien für eine Abhängigkeit gemäß ICD-10 in Verbindung mit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ einem Scheitern eines Abstinenzversuches</li> <li>▪ einem anhaltenden Tabakkonsum trotz schwerwiegender somatischer Folgen (Folgeerkrankungen wie COPD, Schlaganfall, Herzinfarkt; potentielle schwerwiegende Folgen im Rahmen einer Schwangerschaft)</li> <li>▪ Eine Funktionalität des Tabakkonsums im Rahmen einer psychischen Erkrankung (zur Unterdrückung depressiver oder Angstsymptome Entzugserscheinungen bei anderen Suchterkrankungen u.a.)</li> </ul> <p>Für die Reduktion der Mortalität und Morbidität von infolge des Zigarettenrauchens spielt die Tabakentwöhnung für Raucher mit tabakassoziierten somatischen Erkrankungen die entscheidende Rolle: Für den herausragenden Stellenwert des Tabakrauchens als (Haupt-)Risikofaktor für die Verursachung und die Prognose einer Anzahl von hochprävalenten chronischen somatischen Erkrankungen liegt eine so große und belastbare Evidenz vor, dass diese in den Biowissenschaften unter dem Begriff „tabakassoziierte Erkrankungen“ zusammengefasst werden. Entsprechend wurde die Tabakentwöhnung als zentrale Säule der medizinischen Behandlung für diese Erkrankungen in die meisten einschlägigen internationalen und nationalen Therapieleitlinien aufgenommen und mit entsprechenden</p>	

Tabelle 82: Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan (Sortierung nach Argument; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>Evidenzrecherchen unterlegt. Exemplarisch seien nur folgende aktuelle nationale Leitlinien aus dem pneumologischen und kardiologischen Bereich erwähnt (nach Aktualität):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK (ÄZQ, 2022):</li> <li>▪ Nationale Versorgungsleitlinie Tabakentwöhnung bei COPD (ÄZQ, 2021):</li> <li>▪ S3 Leitlinie Schlaganfall (AWMF, 2020) [Auszug]</li> <li>▪ Nationale Versorgungsleitlinie S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem – COPD (ÄZQ, 2018)</li> <li>▪ Nationale Versorgungsleitlinie Asthma (ÄZQ, 2018):</li> <li>▪ S3 Leitlinie Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention (AWMF, 2016; in Überarb.)</li> </ul> <p>Weitere Internationale Leitlinien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leone, F. T., Yuqing, Z., Evers-Casey, S, Evins, A., Eakin, M. N., Fathi, J., et al. (2020). Initiating pharmacologic treatment in tobacco-dependent adults: an official American Thoracic Society clinical practice guideline. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 202(2), e5-e31.</li> <li>▪ Siu, A. L.; U.S. Preventive Services Task Force. (2015). Behavioral and Pharmacotherapy Interventions for Tobacco Smoking Cessation in Adults, Including Pregnant Women: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Annals of Internal Medicine, 163(8):622–634.</li> <li>▪ US Preventive Services Task Force. Interventions for Tobacco Smoking Cessation in Adults, Including Pregnant Persons: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2021;325(3):265–279. doi:10.1001/jama.2020.25019</li> </ul> <p>Es steht zu befürchten, dass Menschen mit einer der o.g. Kriterien, die aber nicht 6 Punkte im Fagerströmtest aufweisen, von der Inanspruchnahme einer wirksamen Behandlungsmaßnahme abgehalten werden und damit – entgegen der Intention des Gesetzes – eine Benachteiligung erfahren und weiteren gesundheitlichen Schaden erleiden.</p>	

Tabelle 82: Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan (Sortierung nach Argument; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
5)	<p><b>Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP)</b></p> <p>Der vorgeschlagene Ansatz zur Nutzenbewertung beinhaltet relevante Risiken, wie vom IQWiG bereits antizipiert. Die Einengung auf „abhängige Raucher“ wird dazu führen, dass nicht ausreichend belastbare Metaanalysen gefunden werden. Die Autoren der S3 Leitlinie (Ref 3) Tabakentwöhnung und vergleichbarer internationaler Leitlinien haben sich mit dem Thema und der Vielzahl der positiven (Cochrane) Metaanalysen zur Tabakentwöhnung auseinandergesetzt und entsprechende Empfehlungen formuliert. In keiner Empfehlung wird auf eine spezifische medikamentöse Therapie in Abhängigkeit der Schwere der Abhängigkeit verwiesen. Dies wurde in der Vergangenheit zwar z.T. so gehandhabt, ist jedoch als veraltet anzusehen und entspricht nicht den Regeln der EBM. Die medikamentöse Therapie wirkt bei den verschiedensten Gruppen, auch bei den gering abhängigen Rauchern.</p> <p>Diese Problematik wurde vom IQWiG bereits auf Seite 3 benannt: „Zusammenfassende Ergebnisse zum Nutzen und Schaden der Wirkstoffe Bupropion, Cytisin, Nicotin und Vareniclin in der Personengruppe der Raucherinnen und Raucher mit schwerer Tabakabhängigkeit existieren bislang jedoch nicht.“</p> <p>Aus den Beratungen im BMG wissen die beteiligten Fachgesellschaften, dass die Einschränkung auf „abhängige Raucher“ u.a. von den Kostenträgern gewollt wurde, um den Kreis von Rauchern einzugrenzen. Eine Eingrenzung ist legitim und nachvollziehbar, muss jedoch dem Stand der Wissenschaft entsprechen, damit sie umsetzbar ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Eine medizinisch und inhaltlich sinnvolle Einschränkung würde z. B. die Definition zum schädlichem Gebrauch aus der aktuellen S3 Leitlinie erlauben. Dies lässt sich einfach operationalisieren. Metaanalysen zum Thema sind vorhanden. Insgesamt bevorzugt jedoch die DGP eine Finanzierung der Medikamente zur Tabakentwöhnung ohne Einschränkung nach der aktuellen Evidenz.</p> <p>Aus der S3 Leitlinie: 2.1.2. Schädlicher Gebrauch</p> <p>„Schädlicher Gebrauch“ (F17.1) ist nach ICD-10 ein Konsummuster psychotroper Substanzen, das zu einer Gesundheitsschädigung geführt hat (Dilling et al. 2014). Wie die weiter unten im Wortlaut zitierten diagnostischen Leitlinien zeigen, benötigt die Diagnose „Schädlicher Gebrauch“ das Vorliegen einer körperlichen oder seelischen Störung, die durch den Substanzkonsum verursacht und/oder aggraviert wurde. Diese Diagnose wäre zum Beispiel bei nicht tabakabhängigen Raucherinnen und Rauchern mit einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) zu stellen, nicht jedoch bei einer beliebigen Raucherin oder einem Raucher, die oder der in Zukunft mit einer ungewissen Wahrscheinlichkeit eine tabakassoziierte Folgeerkrankung zu erwarten hat.</p>	

Tabelle 82: Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan (Sortierung nach Argument; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	Neben kardiovaskulären, onkologischen und neurologischen Erkrankungen gibt es eine Vielzahl von tabakassoziierten Erkrankungen, die im Tabakatlas Deutschland, DKFZ 2020 aufgeführt sind (siehe Lit. 4). Die DGP möchte jedoch gerne betonen, dass eine Einschränkung der effektiven Tabakentwöhnung auf einzelne Gruppen nicht gewünscht ist.	
6)	<p><b>Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)</b></p> <p>In dem Berichtsplan an angegebener Stelle erklärt das IQWiG: <i>„Wurde ein anderes Instrument zur Feststellung der Schwere der Abhängigkeit verwendet, wird inhaltlich geprüft, ob sich aus dem Instrument ein Grenzwert von 6 Punkten gemäß FTZA bzw. 5 Punkten im HSI analog ableiten lässt. Ist dies der Fall, wird dieser Grenzwert für das jeweilige Instrument verwendet. Ist dies nicht der Fall, wird, sofern vorhanden, der tägliche Zigarettenkonsum zur Abgrenzung der Schwere der Tabakabhängigkeit herangezogen (&gt; 30 Zigaretten täglich analog zur höchsten aufgeführten Kategorie für den täglichen Zigarettenkonsum in den Instrumenten FTZA und HSI).“</i></p> <p>Damit legt das IQWiG als Grenzwert, ab dem eine schwere Tabakabhängigkeit bei erwachsenen Rauchern vorliegt, u. a. 30 Zigaretten täglichen Zigarettenkonsums fest. Hingegen wird in der S3-Leitlinie „Rauchen und Tabakabhängigkeit: Screening, Diagnostik und Behandlung“ und in Anlehnung an die WHO-Empfehlungen von einem Schwellenwert von 20 Zigaretten pro Tag ausgegangen. Dies entspricht auch der Angabe im Mikrozensus aus dem Jahr 2017.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der BAH schlägt vor, unter den vorgenannten Bedingungen im Berichtsplan als Grenzwert für eine schwere Tabakabhängigkeit den täglichen Konsum von mindestens 20 Zigaretten festzulegen</p>	
7)	<p><b>Johnson &amp; Johnson GmbH</b></p> <p>Zum Zwecke der vorliegenden Nutzenbewertung hat das IQWiG eine schwere Tabakabhängigkeit bei erwachsenen Rauchern als einen täglichen Zigarettenkonsum von mehr als 30 Zigaretten definiert, wenn der Fagerström-Test für Zigarettenabhängigkeit (FTZA), der Heaviness of Smoking Index (HSI) oder ein vergleichbares Instrument nicht verwendet wurden. Im Berichtsplan wird keine Literatur zur Definition dieses Schwellenwertes angegeben. Der Schwellenwert für den täglichen Zigarettenkonsum zur Definition einer schweren Tabakabhängigkeit laut Berichtsplan liegt weit über dem national und international definierten Richtwert gemäß S3-Leitlinie „Rauchen und Tabakabhängigkeit: Screening, Diagnostik und Behandlung“ und Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO). In der S3-Leitlinie, sowie auch im Mikrozensus aus dem Jahr 2017, werden starke Raucher entsprechend den Empfehlungen der WHO als Raucher mit einem täglichen Zigarettenkonsum von mehr als 20 Stück definiert.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Es wird dem IQWiG vorgeschlagen, sich bei der Definition der Schwere der Tabakabhängigkeit auch bei dem täglichen Zigarettenkonsum zur Einheitlichkeit an der S3-Leitlinie und der Definition der WHO zu orientieren.</p>	

Tabelle 82: Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan (Sortierung nach Argument; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
<b>Argument 3: Kriterien für Jugendliche</b>		
8)	<p><b>Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie</b></p> <p>Mit dem Berichtsplan wird die Methodenbeschreibung für die geplante Untersuchung vorgelegt. Vorgesehen ist eine Nutzenbewertung von Bupropion, Cytisin, Nicotin und Vareniclin im Vergleich zu einer nicht-medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung bei Raucher:innen mit schwerer Tabakabhängigkeit.</p> <p>Nicotin ist der einzige auch für Jugendliche zugelassene Wirkstoff. Subgruppenanalysen sind vorgesehen (12 bis 17 Jahre / 18 bis 65 Jahre / &gt; 65 Jahre). Neben der Darstellung der Einzelstudien sind Metaanalysen in Planung, in der die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle mittels Forest Plots dargestellt werden sollen. Das Vorliegen von Heterogenität soll untersucht werden.</p> <p>Richtigerweise wird im Bericht festgestellt, dass es für die Zielgruppe der Jugendlichen keine von Erwachsenen abweichende Definition für die schwere Abhängigkeit gibt und daher dieselben Einschlusskriterien zugrunde gelegt werden wie für Erwachsene.</p> <p>Zusammenfassend ist das Vorhaben auch aus kinder- und jugendpsychiatrischer Sicht sehr begrüßenswert.</p> <p>Ggf. von Interesse für den Bereich der Kinder- und Jugendpsychiatrie wären solche Studien, in denen Jugendliche mit einer "weniger schweren" Tabakabhängigkeit inkludiert wurden.</p>	<p><u>Keine Änderung des Berichtsplans:</u></p> <p>Eine andere Definition der Schwere der Tabakabhängigkeit für Jugendliche ist nicht durch Evidenz gedeckt. Da keine Effektmodifikation für das Merkmal Schwere der Tabakabhängigkeit für den Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit festgestellt wurde (siehe Abschnitt 4.5.1), findet für die Wirkstoffe Vareniclin und Nicotin die Bewertung des Nutzens auf Basis der Gesamtpopulation statt.</p>

Tabelle 82: Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan (Sortierung nach Argument; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
<b>Argument 4: Weitere Angaben zu Morbiditätsendpunkten</b>		
9)	<p><b>Pfizer GmbH</b></p> <p>Das IQWiG spricht bei den patientenrelevanten Endpunkten für Morbidität die dauerhafte Rauchfreiheit an sowie „ggf. weitere“ Morbiditätsendpunkte. Es wird nicht näher spezifiziert, welche weiteren Morbiditätsendpunkte zur Tabakentwöhnung bei schwerer Rauchabhängigkeit vom IQWiG als patientenrelevant anerkannt werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Pfizer schlägt vor, Beispiele für weitere relevante Morbiditätsendpunkte zu ergänzen.</p>	<p><u>Keine Änderung des Berichtsplans:</u></p> <p>Angesichts der vielfältigen Auswirkungen des Tabakrauchens auf die Gesundheit sind diverse potenziell relevante Morbiditätsendpunkte vorstellbar. Eine genaue Benennung der zusätzlichen Morbiditätsendpunkte war zum Zeitpunkt der Berichtsplanerstellung ohne Kenntnis der Daten aus den einzuschließenden Studien nicht sinnvoll möglich. Zu den weiteren Morbiditätsendpunkten siehe Abschnitte 4.4.2 und 4.5.2.</p>
<b>Argument 5: Klarstellung zur Studiendauer</b>		
10)	<p><b>Pfizer GmbH</b></p> <p>Die Studiendauer der einzuschließenden Studien soll mindestens 6 Monate betragen. Pfizer ist nicht klar, wie „Studiendauer“ hier genau definiert ist. Nicht eindeutig ist, was die 6 Monate alles umfassen und ob es sich dabei um die Studiendauer für einen einzelnen Patienten oder alle eingeschlossenen Patienten handelt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Pfizer bittet um nähere Spezifizierung der Verwendung des Begriffs „Studiendauer“.</p>	<p><u>Keine Änderung des Berichtsplans:</u></p> <p>Das Kriterium Studiendauer bezieht sich auf die geplante Beobachtungsdauer je Studienteilnehmer bzw. -teilnehmerin. Dieses Zeitintervall beginnt mit dem Einschluss einer Person in die Studie und endet mit der letzten studienbezogenen Nachuntersuchung dieser Person. Die Studiendauern der eingeschlossenen Studien sind in Abschnitt A3.2 dargestellt</p>

### **A4.3.2 Würdigung der Anhörung zum Vorbericht**

Insgesamt wurden 6 Stellungnahmen zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente überprüft.

Die wesentlichen Argumente der Stellungnahmen werden in der nachfolgenden Tabelle 83 gewürdigt. Literaturzitate aus dem Wortlaut der Stellungnahmen finden sich im separaten Dokument „Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht“.

Zusätzliche Aspekte aus der wissenschaftlichen Erörterung zu Argumenten aus schriftlichen Stellungnahmen werden an den jeweils passenden Stellen gewürdigt. In der Erörterung wurden insbesondere die Kategorisierung der Schwere der Tabakabhängigkeit anhand eines Grenzwertes im FTZA diskutiert. Dies führte zu einer ausführlicheren Auseinandersetzung mit diesem Thema im Abschnitt A4.2.2.

Die Zusammenfassung aller Änderungen des Abschlussberichts gegenüber dem Vorbericht, die sich u. a. durch die Anhörung zum Vorbericht ergeben haben, ist in Abschnitt A1.2 dargestellt.



Tabelle 83: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
<b>Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)</b>		
1)	<p>Rauchen belastet nachweislich das Gesundheitssystem in einem erheblichen Ausmaß. [...]</p> <p>Vor diesem Hintergrund und trotz der engen Aufgabenstellung des IQWiG hinsichtlich dieser Nutzenbewertung erlauben wir uns die Anregung, im Fazit der Bewertung deutlicher auf das Erfordernis der Tabakentwöhnung in der Primär-, aber eben auch in der Sekundär- und Tertiärprävention einzugehen, ggf. auch differenzierend zwischen verordneten Therapien und heilberuflicher Unterstützung eigenverantwortlichen Verhaltens und Handelns betroffener Patientinnen und Patienten.</p>	<p><u>Keine Änderung des Berichts:</u></p> <p>Das Fazit der Bewertung soll die Ergebnisse der Nutzenbewertung im Hinblick auf die untersuchten Fragestellungen zusammenfassen. Eine Ausführung hinsichtlich des Erfordernisses der Tabakentwöhnung und weiterer Faktoren, die in der Nutzenbewertung nicht untersucht wurden, ist nicht vorgesehen.</p>
<b>Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)</b>		
2)	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG findet in seiner Nutzenbewertung Belege für einen höheren Nutzen von Vareniclin sowie Nicotin, unabhängig von der Schwere der Tabakabhängigkeit.</p> <p>Wir hatten in einer Stellungnahme zum Berichtsplan bereits angemerkt, dass eine Dichotomisierung der Abhängigkeit (schwer abhängig vs. nicht) und ein daraus resultierender Ausschluss der Vergütung einer Arzneimitteltherapie bei Raucher*innen unter einem gewissen Punktwert auf einem Fragebogen wie dem Fagerström-Test für Zigarettenabhängigkeit (FTZA) aus verschiedenen Gründen äußerst problematisch ist.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Es sollte in der Bewertung des/der behandelnden Hausarztes/Hausärztin im Rahmen einer gemeinsamen Entscheidungsfindung und unter Berücksichtigung der Situation des/der individuellen Patient*in, ob eine Arzneimitteltherapie zur Behandlung der Tabakabhängigkeit indiziert ist, wobei o.g. Punktwert lediglich als ein Hilfsmittel neben einer Reihe anderer Faktoren in die Bewertung einfließen können. Es besteht die Gefahr, dass durch Einsatz eines Schwellenwertes Patient*innen ausgegrenzt würden, für die eine Arzneimitteltherapie sinnvoll wäre.</p>	<p><u>Keine Änderung des Berichts:</u></p> <p>Die Eingrenzung der Fragestellung auf Raucherinnen und Raucher mit schwerer Tabakabhängigkeit ist durch den Auftrag und die Auftragskonkretisierung des G-BA vorgegeben. Dies trifft auch auf den Einsatz des „Fagerström Tolerance Questionnaire (FTQ) oder analog“ für die Schweregradeinteilung zu. Eine grundsätzliche Abkehr von der kritisierten Dichotomisierung ist daher für diese Nutzenbewertung nicht möglich.</p> <p>Da kein wissenschaftlicher Konsens über den Einsatz eines bestimmten Schwellenwertes des FTZA besteht, wurden für die Nutzenbewertung Auswertungen zu mehreren Schwellenwerten (4, 5 und 6) betrachtet. Hierbei ergab sich keine Effektmodifikation durch die Schwere der Tabakabhängigkeit gemessen anhand des FTZA.</p>

Tabelle 83: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>Der Einsatz von Fragebögen zur Dichotomisierung von Raucher*innen, die eine Arzneimitteltherapie erstattet bekommen oder nicht, entspricht nicht dem hausärztlichen Handeln und ist ethisch fragwürdig. In der Praxis würde das bedeuten, dass einem Großteil der rauchenden Patient*innen, denen der Hausarzt/die Hausärztin eine Arzneimitteltherapie empfehlen würde, nach Ausfüllen des Fragebogens eine kostenfreie Therapie mit bewiesenen effektiven und sicheren Arzneimitteln zur Unterstützung des Rauchstopps vorenthalten würde. Der Ansatz einer Dichotomisierung sollte fallen gelassen werden (siehe vorheriger Punkt).</p> <p>Wir möchten in diesem Zusammenhang nochmals zu bedenken geben, dass die gesundheitlichen Folgen des Tabakrauchens – auch bei geringerem Punktwert im Fagerström-Fragebogen [1, 2] – erheblich sind, und dass Therapien zur Tabakentwöhnung zu den kosten-effektivsten medizinischen Interventionen überhaupt gehören.</p>	
3)	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Cytisin ist ein effektives Mittel bei der Tabakentwöhnung, das seit Jahrzehnten in Osteuropa in der Patientenversorgung eingesetzt wird und seit einigen Jahren auch in Deutschland zugelassen ist. Das Mittel hat einen sehr ähnlichen Wirkmechanismus wie Vareniclin, ist nur wesentlich günstiger. Es ist annehmbar, dass Cytisin ebenso wie Vareniclin und Nicotin keine Effektmodifikation durch die Schwere der Abhängigkeit aufweist.</p> <p>Die Autor*innen des aktuellen Cochrane Reviews zu Cytisin finden Evidenz für die Effektivität von Cytisin gegenüber Placebo bei der Tabakabstinenz, ohne ernsthafte Nebenwirkungen.[3]</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist es überraschend, dass das IQWiG zu diesem Mittel keine Aussage zur Nutzenbewertung abgeben kann. Es besteht hierdurch die Gefahr, dass dieses effektive und sichere Mittel Raucher*innen in Deutschland zukünftig nicht uneingeschränkt zur Verfügung stehen wird.</p> <p>In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, warum das IQWiG nur 3 relevante Studien identifizieren konnte: Vinnikov 2008, West 2011, und Dogar 2020. Anscheinend wurden die folgenden 5 Studien nicht berücksichtigt:</p> <p><u>Cytisin vs. Placebo</u></p>	<p><u>Änderung des Berichts:</u></p> <p>Die Studie Scharfenberg 1971 [310] wurde im Zuge der Informationsbeschaffung gesichtet und ausgeschlossen, da die identifizierten Berichte über die Studie nicht den Kriterien des CONSORT-Statements genügen. Insbesondere liegen nicht genügend Angaben zur Randomisierung, Teilnehmerfluss und Charakteristika der Teilnehmenden zu Studienbeginn vor. Die Studie war allerdings im Vorbericht fälschlicherweise als auf Titel-Abstract Ebene ausgeschlossen geführt worden und daher nicht im Abschnitt A6.2 genannt. Die Abschnitte A3.1.2.1.1 und A6.2 wurden im Abschlussbericht daher entsprechend korrigiert.</p> <p>Die Studie Pastorino 2022 [311] wurde ausgeschlossen, da die Intervention deutlich länger als in der Fachinformation vorgesehen verabreicht wurde. Sie ist daher in Abschnitt A6.2 unter der Überschrift „Nicht E2“ aufgeführt.</p>

Tabelle 83: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>1. Scharfenberg G, Benndorf S, Kempe G. Cytisine (Tabex®) as a treatment for smoking cessation [Cytisin (Tabex®) als medikamentöse Raucherentwöhnungshilfe]. Das Deutsche Gesundheitswesen 1971;26(10):463-5. <u>Cytisin vs. keine Medikation</u></p> <p>2. Pastorino U, Ladisa V, Trussardo S, Sabia F, Rolli L, Valsecchi C, et al. Cytisine Therapy Improved Smoking Cessation in the Randomized Screening and Multiple Intervention on Lung Epidemics Lung Cancer Screening Trial. J Thorac Oncol. 2022;17(11):1276-86. <u>Cytisin vs. Vareniclin</u></p> <p>3. Courtney RJ, McRobbie H, Tutka P, Weaver NA, Petrie D, Mendelsohn CP, et al. Effect of cytisine vs varenicline on smoking cessation: a randomized clinical trial. JAMA 2021;326(1):56-64.</p> <p>4. Walker N, Smith B, Barnes J, Verbiest M, Parag V, Pokhrel S, et al. Cytisine versus varenicline for smoking cessation in New Zealand indigenous Maori: a randomized controlled trial. Addiction. 2021;116(10):2847-58. <u>Cytisin vs. Nicotin</u></p> <p>5. Walker N, Howe C, Glover M, McRobbie H, Barnes J, Nosa V, et al. Cytisine versus Nicotine for Smoking Cessation. New England Journal of Medicine. 2014;371(25):2353-62.</p> <p>Es ist zudem verwunderlich, dass das IQWiG von den 3 identifizierten Studien lediglich die Studie von Vinnikov 2008 in die Nutzenbewertung einbezogen hat. Es wird nicht ausreichend begründet, warum die Studien von West 2011 und Dogar 2020 ausgeschlossen wurden. Es findet sich lediglich die Bemerkung „ungeeigneter Endpunktoperationalisierung.“ Beide Studien sind qualitativ hochwertig und wurden in renommierten Fachzeitschriften publiziert (West: N Engl J Med 2011; Dogar: Lancet Glob Health 2020). <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Berücksichtigung aller 3 identifizierten Studien (inkl. West 2011 und Dogar 2020) sowie der 5 bisher nicht identifizierten Studien in der Nutzenbewertung. Ansonsten klare Begründung warum Studien nicht identifiziert bzw. berücksichtigt wurden.</p>	<p>Vergleiche der Wirkstoffe untereinander sind nicht von den Fragestellungen der vorliegenden Nutzenbewertung umfasst. Daher sind die Studien Courtney 2021 [312], Walker 2021 [313] und Walker 2014 [314] nicht relevant für die vorliegende Nutzenbewertung. Die Studien wurden auf Titel-Abstract Ebene ausgeschlossen und sind daher weiterhin nicht im Abschnitt A6.2 aufgeführt.</p> <p>Aussagen zum Nutzen von Cytisin im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie bei Raucherinnen und Rauchern mit schwerer Tabakabhängigkeit sind in der vorliegenden Nutzenbewertung auf Grundlage der Ergebnisse zur Gesamtpopulation nicht möglich. Hierfür sind Subgruppenauswertungen für das Merkmal Schwere der Tabakabhängigkeit für die 3 relevanten identifizierten Studien notwendig. Diese lagen jedoch ausschließlich für die Studie Vinnikov 2008 vor, nicht jedoch für die Studien Dogar 2020 und West 2011. Die Darstellung der Ergebnisse aller 3 relevanten Studien erfolgte daher lediglich ergänzend.</p> <p>Der Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit wurde nur in der Studie Vinnikov 2008 in der für die Nutzenbewertung gewählten Operationalisierung berichtet. Zu den Studien Dogar 2020 und West 2011 wurde daher als hinreichende Annäherung an die dauerhafte Rauchfreiheit der Endpunkt 7-Tage-Punktprävalenz dargestellt.</p>

Tabelle 83: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
<b>Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP)</b>		
4)	<p><u>Anmerkung zum Hintergrund:</u> Hinweise zur Epidemiologie wurden bereits von mehreren Fachgesellschaften bei der letzten Stellungnahme angemerkt. Die vorgestellten epidemiologischen Daten sind nicht mehr aktuell. Siehe u. a. DEBRA- (debra-study.info) Zugriff 05.10.2023.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Entsprechend sollte ergänzt werden „Die neuesten Daten der „Deutschen Befragung zum Rauchverhalten“ (debra-study.info) zeigen einen drastischen Anstieg der Rauchendenquote seit 2020 auf aktuell 35,5% (Stand Dezember 2022). Ein besonders starker Anstieg des Rauchens ist bei Kindern und Jugendlichen vorhanden.“</p>	<p><u>Keine Änderung des Berichts</u> Die Anregungen aus den Stellungnahmen zum Berichtsplan wurden im Vorbericht aufgegriffen und Zahlen aus März 2023 aus der DEBRA Studie im Hintergrund ergänzt. Seitdem hat sich die angegebene Prävalenz nicht maßgeblich geändert, sodass eine weitere Anpassung im Abschlussbericht nicht notwendig ist.</p>
5)	<p><u>Anmerkung zum Hintergrund:</u> „Rauchen kann weitreichende gesundheitliche Folgen haben.“ Dieser Satz ist für Menschen, die sich nicht intensiv mit dem Thema beschäftigen, missverständlich. In den folgenden Sätzen wird außerdem das Wort „kann“ nicht genutzt. Entsprechend sollte der Text kongruent sein und nicht ein unterschiedliches Wording für vergleichbare Zusammenhänge nutzen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Folgender Satz ist korrekt und unmissverständlich. Er sollte daher genutzt werden: „Rauchen hat weitreichende gesundheitliche Folgen.“</p>	<p><u>Keine Änderung des Berichts</u> Der Text im Hintergrund ist weitgehend identisch mit dem Text im Berichtsplan, da sich der Hintergrund zu den vorliegenden Fragestellungen in der Zwischenzeit nicht maßgeblich verändert hat. Die Zusammenhänge werden für den Zweck der Hintergrundinformation für die vorliegende Nutzenbewertung ausreichend und sachgerecht dargestellt.</p>
6)	<p><u>Anmerkung zum Hintergrund:</u> „Ein solcher Konsum kann jedoch ... Hier gilt das oben Gesagte. Durch Literatur gut belegter Alternativvorschlag: „Ein Tabakkonsum führt regelhaft zu einer Tabak- bzw. Nikotinabhängigkeit (Emily M. Castro et al. Nicotine on the developing brain. Pharmacological Research 190 (2023) 106716. <a href="https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106716">https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106716</a>).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> „Ein Tabakkonsum führt regelhaft zu einer Tabak- bzw. Nikotinabhängigkeit.“</p>	siehe Würdigung in Index 5) dieser Tabelle
7)	<p><u>Anmerkung zum Hintergrund:</u> Außerdem schlagen wir zum besseren Verständnis der aktuellen Situation in Deutschland vor, den Text unter „1 Hintergrund“ zu ergänzen:</p>	siehe Würdigung in Index 5) dieser Tabelle

Tabelle 83: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>Von mehreren beteiligten Fachgesellschaften wurde auf die nicht aufzulösenden Schwierigkeiten bei der Begrenzung auf „starke Abhängigkeit“ hingewiesen. Diese Erläuterungen dürfen den Lesern nicht verschwiegen werden und sollten klar unter 1 Hintergrund eingefügt werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Stellungnahme der DGPPN, der DG-Sucht und WAT hat diesen Punkt gut beschrieben und kann z. B. in das Dokument eingefügt werden (Text von Seite A17 und A18 der von IQWiG publizierten Dokumentation der Anhörung zum Berichtsplanprojekt A22-34, Version 1.0 Stand 08.09.2023).</p> <p>Insbesondere ist wichtig und von der DGP in der Stellungnahme ebenfalls hervorgehoben, dass Raucher*innen mit schwerwiegenden Tabak-assoziierten somatischen Erkrankungen (z. B. Gefäßerkrankung, COPD, Tumorerkrankung) als schwere Raucher anzusehen und entsprechend zu behandeln sind. Dies ist ebenfalls einzufügen. Vergleiche hierzu die aktuelle Nationale Versorgungsleitlinie (Tabakentwöhnung bei COPD. Pneumologie 2023; 77: 206–219. DOI 10.1055/a-2020-4284)</p>	
8)	<p><u>Anmerkung zum Hintergrund:</u></p> <p>Die unerwünschten sozialen Folgen einer Einschränkung der Vergütung müssen in der Einleitung deutlich werden: Eine Pharmakotherapie wurde in Deutschland mit niedrigerem Einkommen seltener genutzt (Kotz D, Batra A, Kastaun S: Smoking cessation attempts and common strategies employed—a Germany-wide representative survey conducted in 19 waves from 2016 to 2019 (The DEBRA Study) and analyzed by socioeconomic status. Dtsch Arztebl Int 2020; 117: 7–13. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0007).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Eine Einschränkung der Vergütung der Tabakentwöhnung trifft somit besonders sozial benachteiligte Gruppen und hindert sie daher, an einer der effektivsten medizinischen Maßnahmen zu partizipieren.</p> <p>Weiter ist darzulegen, dass es wissenschaftlich mit einer Cochrane-Analyse belegt ist, dass die Vergütung der Tabakentwöhnung die Erfolgsraten signifikant und klinisch relevant verbessert (Notley, C., et al., Incentives for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2019(7)).</p>	siehe Würdigung in Index 5) dieser Tabelle

Tabelle 83: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
9)	<p><u>Anmerkung zum Hintergrund:</u> Die DGP hat kürzlich mit einer Vielzahl von medizinischen Fachgesellschaften ein ausführliches Positionspapier zum Thema publiziert (Raspe Matthias et al. Tabakentwöhnung bei hospitalisierten Patienten:innen – Stationär einleiten, ambulant fortführen. Ein Positionspapier der Task Force Tabakentwöhnung der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP). Pneumologie 2023. DOI 10.1055/a-2071-8900). Wir schlagen vor, dass folgender Satz aus diesem Dokument eingefügt wird. „Die Tabakentwöhnung ist eine der kosteneffektivsten medizinischen Maßnahmen, um qualitätsvolle Lebensjahre zu gewinnen“</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Tabakentwöhnung ist eine der kosteneffektivsten medizinischen Maßnahmen, um qualitätsvolle Lebensjahre zu gewinnen.</p>	siehe Würdigung in Index 5) dieser Tabelle
<b>Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN); Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie e. V. (DG-Sucht); Wissenschaftlicher Aktionskreis Tabakentwöhnung e. V. (WAT)</b>		
10)	<p>Die gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN), der Deutschen Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie e. V. (DG-Sucht) und des Wissenschaftlichen Aktionskreises Tabakentwöhnung (WAT) e. V wurde 2022 zusammen mit 6 weiteren Stellungnahmen eingereicht.</p> <p>Wesentliche Bedenken unserer Stellungnahme richteten sich gegen die Einengung der Zielgruppe mit einem FTZA-Wert von mehr als 6 Punkten. Da die zu beantwortende Fragestellung des jetzt vorgelegten Berichtes ganz auf die Wirksamkeit der medikamentösen Behandlung bezogen war, sind Einlassungen, die die Notwendigkeit einer begleitenden psychotherapeutischen / psychotherapeutisch orientierten Maßnahme betonen, offenbar nicht Gegenstand der Prüfung und der Prüfauftrag vermutlich auf dieser Ebene nicht erweiterbar. Gleichwohl ist dieser Aspekt aus unserer Perspektive für die weiteren Entscheidungsprozesse im GBA von zentraler Bedeutung.</p> <p>Das IQWiG sieht infolge der Einreichung aller sieben Stellungnahmen keine Unklarheiten und daher kein Erfordernis für eine wissenschaftliche Erörterung der Stellungnahmen. Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte seien hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Berichtsplans überprüft worden. Durch die Anhörung ergäben sich keine Änderungen in der Berichtsmethodik.</p>	siehe Würdigung in Index 2) dieser Tabelle

Tabelle 83: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>Auf Grundlage des somit unveränderten Berichtsplans kommt die Nutzenbewertung von Bupropion, Cytisin, Nicotin und Vareniclin zur Tabakentwöhnung bei schwerer Tabakabhängigkeit zu dem Ergebnis, der klinische Nutzen sei lediglich für den Einsatz von Nicotin und Vareniclin ausreichend belegt.</p> <p>Für Bupropion und Cytisin liegt zwar eine umfassende Datenlage vor, dem IQWiG waren allerdings die für die Beantwortung der Fragestellung erforderlichen Daten hinsichtlich möglicher Effektmodifizierungen durch das Merkmal Schwere der Abhängigkeit nicht zugänglich oder zugänglich gemacht worden.</p> <p>Dazu wird ausgeführt „Zudem konnten aufgrund der fehlenden Datenbereitstellung durch den Hersteller keine Subgruppenanalysen hinsichtlich der Schwere der Tabakabhängigkeit durchgeführt werden, sodass eine Effektmodifikation durch die Schwere der Tabakabhängigkeit für den Wirkstoff Bupropion oder Kombinationen mit Bupropion im Vergleich zu keiner medikamentösen Therapie nicht hinreichend sicher ausgeschlossen werden kann“ sowie „Eine Nutzensaussage zum Vergleich von Cytisin gegenüber keiner medikamentösen Therapie zur Tabakentwöhnung für Raucherinnen und Raucher mit schwerer Tabakabhängigkeit ist auf Grundlage der Gesamtpopulation der Studien in der vorliegenden Datensituation nicht möglich. Um diese Bewertung zu ermöglichen, sind Subgruppenanalysen zum Merkmal Schwere der Tabakabhängigkeit für den Endpunkt Rauchfreiheit für alle 3 Studien vorzulegen.“</p> <p>An dieser Stelle kann die unverändert auf die „schwere Tabakabhängigkeit“ und damit aus unserer Perspektive wissenschaftlich nicht begründbare Einschränkung des Prüfauftrages aufgrund a) mangelnder Daten oder b) nicht zur Verfügung gestellter Daten nachvollziehbarerweise zu keinem anderen Ergebnis kommen. Wie in der Stellungnahme ausführlich dargelegt und begründet, geht diese Beschränkung nicht nur an der Realität der klinischen Versorgungssituation vorbei, sondern widerspricht jeglicher Evidenz der Suchtforschung zur Behandlungsnotwendigkeit von Menschen mit einer Tabakabhängigkeit unterschiedlicher Schweregrade.</p>	

Tabelle 83: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p>Durch die Nichtbeachtung der eingangs erwähnten wissenschaftlichen Argumente der Stellungnahmen entgehen im Ergebnis Therapeut:Innen und behandlungsbedürftigen Raucher:Innen zwei von vier nützlichen Behandlungsoptionen, für die ohne die klinisch und wissenschaftlich nicht fundierte Einschränkung auf den Schweregrad &gt; 6 eines dimensional Tests (Fagerström) eine hohe Evidenz für Effektivität und Nutzen vorliegt. Die Basierung einer Diagnose auf ein dimensionales Maß stellt im Übrigen einen eklatanten Diagnostikfehler dar. Eine Störungsdiagnose in der Therapie ist nach allgemein anerkannten Diagnoseregeln immer anhand diagnostischer Kriterien nach ICD zu stellen (kategoriale Diagnose), niemals aber aufgrund eines einzelnen dimensional Testwertes.</p> <p>Dies ist zudem insofern relevant, da davon ausgegangen werden muss, dass bei unterschiedlichen Wirkprinzipien auch unterschiedliche Subgruppen mit unterschiedlicher differenzieller Indikation erreicht werden können. Merkmale für die Entscheidung zugunsten eines Präparates können neben den zentralen Wirkaspekten auch andere Entscheidungskriterien sein wie beispielsweise komorbide Depressivität, Ausmaß der Entzugssymptomatik oder bisherige (negative) Therapieerfahrungen mit einem der positiv beschiedenen Medikamente.</p> <p>Die aus klinischer / medizinischer und pharmakologischer Expertensicht sowie aus der Perspektive der wissenschaftlichen Evidenzen nicht nachvollziehbare Beibehaltung der Einengung einer Behandlungsindikation auf die „Schwere Abhängigkeit“, die im Kontrast zu den im Rahmen der Zulassungsprozesse veröffentlichten Daten zur Wirksamkeit der genannten Medikamente steht, schränkt die Validität des Prüfberichtes an zentraler Stelle leider erheblich ein. In der Konsequenz ergibt sich eine Ergebnisbewertung, die teilweise an der wissenschaftlichen Erkenntnislage und der klinischen Versorgungspraxis vorbei geht. Würde die Entscheidung des GBA zur Implementation der Tabakentwöhnung in die Regelversorgung allein darauf gegründet, würde a) ein erheblicher Teil nützlicher Behandlungsoptionen unnötigerweise ausgeschlossen und – noch kritischer – b) ein Großteil der behandlungsbedürftigen Patient:innen aus der erforderlichen Versorgung ausgegrenzt.</p>	



Tabelle 83: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
<b>Pfizer Pharma GmbH</b>		
11)	<p><u>Anmerkung</u></p> <p>Bei der Definition der patientenrelevanten Endpunkte werden, unabhängig vom betrachteten Wirkstoff, zunächst beispielsweise neuropsychiatrische Nebenwirkungen und Reizungen im Mund- und Rachenraum benannt. Später wird jedoch festgestellt, dass der Endpunkt neuropsychiatrische Nebenwirkungen für Nicotin von untergeordneter Bedeutung sei und daher in der Nutzenbewertung für Fragestellung 4 nicht betrachtet würde. Gleiches gilt für den Endpunkt Reizungen im Mund- und Rachenraum, welcher aufgrund der Applikationsform von Vareniclin (Filmtablette) für Fragestellung 3 nicht relevant sei und daher in der Nutzenbewertung für Fragestellung 3 nicht betrachtet würde.</p> <p>Das Vorgehen bei der Bewertung widerspricht aus Sicht von Pfizer der im Abschnitt Methoden ursprünglich genannten Verfahrensweise.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Bei der Bewertung der Relevanz sollten, unabhängig von der Kausalität, einzelne unerwünschte Ereignisse oder SOCs nicht von vornherein ausgeschlossen werden. Es sollten alle definierten Endpunkte für alle Wirkstoffe ausgewertet werden. Eine Betrachtung der Relevanz sollte erst anschließend erfolgen.</p>	<p><u>Keine Änderung des Berichts:</u></p> <p>Die im Berichtsplan aufgeführten Endpunkte neuropsychiatrische Nebenwirkungen und Reizungen im Mund- und Rachenraum wurden aufgrund der aus der Literatur bekannten und daher potenziell relevanten Nebenwirkungen der zu bewertenden Interventionen in die Endpunktliste aufgenommen. Es wurde zum Zeitpunkt der Erstellung des Berichtsplans davon abgesehen separate Endpunktlisten für jede der zu prüfenden Interventionen zu erstellen. Daher waren im Berichtsplan die Endpunkte fragestellungsübergreifend aufgeführt. Im Vorbericht wurden die Fragestellungen dann separat betrachtet und nur die jeweils für den betrachteten Wirkstoff bzw. die mögliche Applikationsform relevanten Endpunkte betrachtet. Dieses Vorgehen wurde in Abschnitt A1.2 als Spezifizierung zum Berichtsplan gekennzeichnet.</p>
12)	<p><u>Anmerkung</u></p> <p>Das methodische Vorgehen bei der Bewertung anhand der Ergebnissicherheit ist für Pfizer inkonsistent.</p> <p>Beispielsweise wurde für den Wirkstoff Vareniclin beim Endpunkt „Abbruch wegen UEs“ festgestellt, dass sich bei Betrachtung der Ergebnisse der Studien mit hoher Ergebnissicherheit kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt, dies jedoch bei Betrachtung der Studien mit hoher und mäßiger Ergebnissicherheit der Fall ist. Zum Endpunkt neuropsychiatrische Nebenwirkungen wurden hingegen lediglich die Ergebnisse der Studien mit hoher Ergebnissicherheit für die abschließende Bewertung herangezogen. Hier hätte - analog zum Vorgehen beim Endpunkt Abbruch wegen UEs – auch eine Betrachtung beider Kategorien zur Ergebnissicherheit stattfinden sollen.</p> <p>Diese Diskrepanz ist auch bei weiteren Endpunkten und Wirkstoffen vorzufinden.</p>	<p><u>Keine Änderung des Berichts:</u></p> <p>Die Ableitung der Beleglage erfolgte für alle Endpunkte gemäß der im Berichtsplan (Abschnitte A2.3.3 und A2.3.6) sowie der in den Allgemeinen Methoden 6.1 Kapitel 3.1.4 des Instituts [60] detailliert beschriebenen Methodik.</p>

Tabelle 83: Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (Sortierung nach Stellungnahme; mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme und Konsequenz
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Bei der Bewertung sollte nicht anhand der Ergebnisse entschieden werden, welche Stufe der Ergebnissicherheit für die finale Bewertung herangezogen wird. Es sollte ein einheitliches Vorgehen für alle Endpunkte stattfinden.</p>	
13)	<p><u>Anmerkung</u></p> <p>Bei der Darstellung der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellt das IQWiG fest, dass in vier Studien zu Vareniclin der Fragebogen Smoking Cessation Quality of Life verwendet wurde, zu denen jedoch lediglich deskriptive Analysen vorliegen. Insgesamt wurde der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet.</p> <p>Aus Sicht von Pfizer sollte jedoch verfügbare Evidenz immer gezeigt und somit die vorhandenen Ergebnisse zu deskriptiven Analysen dargestellt werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>In der Nutzenbewertung sollte jegliche verfügbare Evidenz abgebildet und diskutiert werden.</p>	<p><u>Keine Änderung des Berichts:</u></p> <p>Der SCQoL wurde nur in 4 von 20 relevanten Studien erhoben und die Ergebnisse nur unzureichend berichtet. In der überwiegenden Zahl der Studien wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben. Daher wurde von der weiteren Betrachtung der limitierten Daten zur Lebensqualität abgesehen. Siehe dazu auch Abschnitt 4.4.2 der Nutzenbewertung.</p>
14)	<p><u>Anmerkung</u></p> <p>Das IQWiG merkt an, dass die Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen sowie Mortalität aufgrund fehlender Subgruppenanalysen nach Fagerström-Test für Zigarettenabhängigkeit (FTZA)-Trennwerten mit Unsicherheit behaftet sind. Pfizer möchte darauf hinweisen, dass sowohl Subgruppenanalysen für die Endpunkte in den Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen, als auch Auswertungen zu den Endpunkten in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität, nicht Teil der Herstelleranfrage des IQWiG waren.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung</u></p> <p>Das IQWiG sollte in der Übersicht zu den Herstelleranfragen (z. B. im Abschnitt A3.1.2.1.3) konkretisieren, welche Analysen angefordert wurden.</p>	<p><u>Keine Änderung des Berichts:</u></p> <p>In Abschnitt A3.1.2.1.3 steht bereits: „Für die vorliegende Bewertung wurden für 39 Studien mit Studienberichten Anfragen zu Subgruppenanalysen nach FTZA- bzw. FTQ-Trennwerten für den maßgeblichen Endpunkt dauerhafte Rauchfreiheit an die Hersteller versendet.“</p>

## A5 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Rauchen [online]. [Zugriff: 01.07.2022]. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/r/rauchen.html>.
2. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Rauchgewohnheiten der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 08.07.2022]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/rauchgewohnheiten-5239004179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/rauchgewohnheiten-5239004179004.pdf?__blob=publicationFile).
3. Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde, Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit et al. S3-Leitlinie "Rauchen und Tabakabhängigkeit: Screening, Diagnostik und Behandlung" [online]. 2021 [Zugriff: 08.07.2022]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/076-006l\\_S3\\_Rauchen-Tabakabhaengigkeit-Screening-Diagnostik-Behandlung\\_2021-03.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/076-006l_S3_Rauchen-Tabakabhaengigkeit-Screening-Diagnostik-Behandlung_2021-03.pdf).
4. Kotz D. DEBRA; Deutsche Befragung zum Rauchverhalten [online]. [Zugriff: 22.06.2023]. URL: <https://www.debra-study.info/>.
5. Batra A, Lindinger P. Tabakabhängigkeit [online]. 2013 [Zugriff: 08.07.2022]. URL: [https://www.dhs.de/fileadmin/user\\_upload/pdf/Broschueren/Suchtmed\\_Reihe\\_2\\_Tabak.pdf](https://www.dhs.de/fileadmin/user_upload/pdf/Broschueren/Suchtmed_Reihe_2_Tabak.pdf).
6. Schaller K, Kahnert S, Grean L et al. Tabakatlas Deutschland 2020 [online]. 2020 [Zugriff: 08.07.2022]. URL: <https://www.dkfz.de/de/tabakkontrolle/download/Publikationen/sonstVeroeffentlichungen/Tabakatlas-Deutschland-2020.pdf>.
7. Effertz T. Die Kosten des Rauchens in Deutschland im Jahr 2018 – aktuelle Situation und langfristige Perspektive. Atemwegs- und Lungenkrankheiten 45: 307-314. <https://dx.doi.org/10.5414/ATX02359>.
8. Fagerstrom K. Determinants of tobacco use and renaming the FTND to the Fagerstrom Test for Cigarette Dependence. Nicotine Tob Res 2012; 14(1): 75-78. <https://dx.doi.org/10.1093/ntr/ntr137>.
9. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. ICD-10-GM; Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification [online]. 2022 [Zugriff: 21.06.2022]. URL: [https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ICD/ICD-10-GM/\\_node.html](https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Klassifikationen/ICD/ICD-10-GM/_node.html).
10. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC et al. The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. Br J Addict 1991; 86(9): 1119-1127. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.1991.tb01879.x>.

11. Perez-Rios M, Santiago-Perez MI, Alonso B et al. Fagerstrom test for nicotine dependence vs heavy smoking index in a general population survey. BMC Public Health 2009; 9: 493. <https://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-9-493>.
12. Fagerstrom KO, Kunze M, Schoberberger R et al. Nicotine dependence versus smoking prevalence: comparisons among countries and categories of smokers. Tob Control 1996; 5(1): 52-56. <https://dx.doi.org/10.1136/tc.5.1.52>.
13. Gallus S, La Vecchia C. A population-based estimate of tobacco dependence. Eur J Public Health 2004; 14(1): 93-94. <https://dx.doi.org/10.1093/eurpub/14.1.93>.
14. Jackson JG, Diaz FJ, Lopez L et al. A combined analysis of worldwide studies demonstrates an association between bipolar disorder and tobacco smoking behaviors in adults. Bipolar Disord 2015; 17(6): 575-597. <https://dx.doi.org/10.1111/bdi.12319>.
15. European Network for Smoking and Tobacco Prevention. Guidelines for treating tobacco dependence 2020 [online]. 2020 [Zugriff: 08.07.2022]. URL: [https://ensp.network/wp-content/uploads/2020/10/guidelines\\_2020\\_english\\_forprint.pdf](https://ensp.network/wp-content/uploads/2020/10/guidelines_2020_english_forprint.pdf).
16. Hughes JR, Keely J, Naud S. Shape of the relapse curve and long-term abstinence among untreated smokers. Addiction 2004; 99(1): 29-38. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.2004.00540.x>.
17. GSK. Zyban 150 mg Retardtabletten [online]. 2022 [Zugriff: 24.06.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
18. Giulietti F, Filipponi A, Rosettani G et al. Pharmacological Approach to Smoking Cessation: An Updated Review for Daily Clinical Practice. High Blood Press Cardiovasc Prev 2020; 27(5): 349-362. <https://dx.doi.org/10.1007/s40292-020-00396-9>.
19. Aflofarm. Asmoken 1,5 mg Tabletten [online]. 2021 [Zugriff: 24.06.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
20. Pfizer. Champix 0,5 mg/ 1 mg Filmtabletten [online]. 2020 [Zugriff: 24.06.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
21. Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W et al. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2018; 5: CD000146. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000146.pub5>.
22. Thomas KH, Dalili MN, Lopez-Lopez JA et al. Smoking cessation medicines and e-cigarettes: a systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. Health Technol Assess 2021; 25(59): 1-224. <https://dx.doi.org/10.3310/hta25590>.
23. Livingstone-Banks J, Fanshawe TR, Thomas KH et al. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2023; (5): CD006103. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006103.pub8>.

24. Fanshawe TR, Halliwell W, Lindson N et al. Tobacco cessation interventions for young people. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 11: CD003289.  
<https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003289.pub6>.
25. Claire R, Chamberlain C, Davey MA et al. Pharmacological interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 3: CD010078.  
<https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010078.pub3>.
26. Hajizadeh A, Howes S, Theodoulou A et al. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2023; 5(5): CD000031.  
<https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000031.pub6>.
27. Pfizer. A phase 4, randomized, double blind, active and placebo controlled, multicenter study evaluating the neuropsychiatric safety and efficacy of 12 weeks varenicline tartrate 1 mg BID and bupropion hydrochloride 150 mg BID for smoking cessation in subjects with and without a history of psychiatric disorders; study A3051123; Studienbericht [unveröffentlicht]. 2015.
28. Pfizer. A phase 4, non-treatment follow-up for cardiac assessments following use of smoking cessation treatments in subjects with and without a history of psychiatric disorders; Cardiac Assessments after Treatment Study - CATS; study A3051148; Full Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2017.
29. Heydari G, Talischi F, Tafti SF et al. Quitting smoking with varenicline: parallel, randomised efficacy trial in Iran. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012; 16(2): 268-272.  
<https://dx.doi.org/10.5588/ijtld.11.0183>.
30. Lerman C, Schnoll RA, Hawk LW Jr et al. Use of the nicotine metabolite ratio as a genetically informed biomarker of response to nicotine patch or varenicline for smoking cessation: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respiratory Medicine* 2015; 3(2): 131-138. [https://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600\(14\)70294-2](https://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600(14)70294-2).
31. Stein MD, Caviness CM, Kurth ME et al. Varenicline for smoking cessation among methadone-maintained smokers: a randomized clinical trial. *Drug Alcohol Depend* 2013; 133(2): 486-493. <https://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2013.07.005>.
32. Chen LS, Baker TB, Miller JP et al. Genetic Variant in CHRNA5 and Response to Varenicline and Combination Nicotine Replacement in a Randomized Placebo-Controlled Trial. *Clin Pharmacol Ther* 2020; 108(6): 1315-1325. <https://dx.doi.org/10.1002/cpt.1971>.
33. Pfizer. A 12-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study With Follow-Up Evaluating the Safety and Efficacy of Varenicline Tartrate 1 Mg BID for Smoking Cessation; study A3051045; Final Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2006.

34. Pfizer. A Phase 3b 12-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of Varenicline Tartrate (Cp-526,555) 1 Mg Bid for Smoking Cessation in Subjects with Schizophrenia and Schizoaffective Disorder; study A3051072; Final Full Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2011.
35. Pfizer. A phase 4, multi-national, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of varenicline compared to placebo for smoking cessation through reduction; study A3051075; Studienbericht [unveröffentlicht]. 2015.
36. Pharmacia & Upjohn. The safety of nicotine gum in smoking reduction; A double blind, randomised, comparative clinical study; study 96-NNCG-008; Safety report after 12 months [unveröffentlicht]. 2000.
37. Pharmacia. Smoking reduction or cessation with nicotine replacement therapy; A Placebo-controlled double blind trial with nicotine gum and inhaler; study 97-NITG-001; Studienbericht [unveröffentlicht]. 2000.
38. Hughes JR, Carpenter MJ, Naud S. Do point prevalence and prolonged abstinence measures produce similar results in smoking cessation studies? A systematic review. *Nicotine Tob Res* 2010; 12(7): 756-762. <https://dx.doi.org/10.1093/ntr/ntq078>.
39. Vinnikov D, Brimkulov N, Burjubaeva A. A double-blind, randomised, placebo-controlled trial of cytisine for smoking cessation in medium-dependent workers. *Journal of smoking cessation* 2008; 3(1): 57-62.
40. Dogar O, Keding A, Gabe R et al. Cytisine for smoking cessation in patients with tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Glob Health* 2020; 8(11): e1408-e1417. [https://dx.doi.org/10.1016/s2214-109x\(20\)30312-0](https://dx.doi.org/10.1016/s2214-109x(20)30312-0).
41. West R, Zatonski W, Cedzynska M et al. Placebo-controlled trial of cytisine for smoking cessation. *N Engl J Med* 2011; 365(13): 1193-1200. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1102035>.
42. Pfizer. A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Multinational Study of Efficacy and Safety of Varenicline Tartrate for Smoking Cessation; study A3051055; Final Full Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2007.
43. Mercie P, Arsandaux J, Katlama C et al. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in people living with HIV in France (ANRS 144 Inter-ACTIV): a randomised controlled phase 3 clinical trial. *Lancet HIV* 2018; 5(3): e126-e135. [https://dx.doi.org/10.1016/s2352-3018\(18\)30002-x](https://dx.doi.org/10.1016/s2352-3018(18)30002-x).
44. Ashare RL, Thompson M, Serrano K et al. Placebo-controlled randomized clinical trial testing the efficacy and safety of varenicline for smokers with HIV. *Drug Alcohol Depend* 2019; 200: 26-33. <https://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2019.03.011>.

45. Windle SB, Bata I, Madan M et al. A randomized controlled trial of the efficacy and safety of varenicline for smoking cessation after acute coronary syndrome: design and methods of the Evaluation of Varenicline in Smoking Cessation for Patients Post-Acute Coronary Syndrome trial. *Am Heart J* 2015; 170(4): 635-640.e1.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2015.07.010>.
46. Pfizer. A 12-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study with a 40 Week Follow Up Evaluating the Safety and Efficacy of Varenicline Tartrate 1 mg BID for Smoking Cessation in Subjects with Cardiovascular Disease; study A3051049; Final Full Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2008.
47. Pfizer. A 12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial with 40-Week Follow-Up Evaluating the Safety and Efficacy of Varenicline Tartrate for Smoking Cessation in Patients with Mild-To-Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease; study A3051054; Final Full Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2009.
48. Pfizer. A Phase 4 12-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of Varenicline Tartrate (CP-526,555) 1 mg BID for Smoking Cessation in Subjects With Depression; study A3051122; Full Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2013.
49. Pfizer. A 12-Week, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Study with Follow up Evaluating the Safety and Efficacy of Varenicline Tartrate (CP-526,555-18) 1 mg BID for Smoking Cessation; study A3051080; Final Full Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2010.
50. Pfizer. A phase 4 randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study evaluating the efficacy and safety of re-treatment with varenicline in subjects WHO are currently smoking, and WHO have previously taken varenicline; study A3051139; Studienbericht [unveröffentlicht]. 2013.
51. Cinciripini PM, Robinson JD, Karam-Hage M et al. Effects of varenicline and bupropion sustained-release use plus intensive smoking cessation counseling on prolonged abstinence from smoking and on depression, negative affect, and other symptoms of nicotine withdrawal. *JAMA Psychiatry* 2013; 70(5): 522-533.  
<https://dx.doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.678>.
52. Cinciripini PM, Minnix JA, Green CE et al. An RCT with the combination of varenicline and bupropion for smoking cessation: clinical implications for front line use. *Addiction* 2018.  
<https://dx.doi.org/10.1111/add.14250>.
53. Pfizer. Phase 4, Prospective, Multi-National, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate Smoking Cessation with Varenicline Tartrate Compared with Placebo in the Setting of Patient Self-Selected (Flexible) Quit Date; study A3051095; Final Full Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2010.

54. Pfizer. A forty-week, double-blind, multicenter, nontreatment extension to study A3051007 evaluating the efficacy of four dosing strategies for CP-526,555 (0.5 MG BID, titrated 0.5 mg BID, 1 mg BID, and titrated 1 mg BID) in smoking cessation; study A3051018; final study report [unveröffentlicht]. 2004.
55. Pfizer. A twelve-week, double-blind, placebo-controlled, randomized, multicenter study evaluating the safety and efficacy of four dosing strategies for CP-526,555 (0.5 mg BID, titrated 0.5 mg BID, 1 mg BID, and titrated 1 mg BID) in smoking cessation; study A3051007; final clinical study report [unveröffentlicht]. 2004.
56. Pfizer. A Twelve-Week, Double-Blind, Placebo Controlled, Randomized, Multicenter Study with Follow-up Evaluating the Safety and Efficacy of Varenicline Tartrate (CP-526,555) in Comparison to Zyban for Smoking Cessation; study A3051028; Final Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2005.
57. Pfizer. A Twelve-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Multicenter Study with Follow-up Evaluating the Safety and Efficacy of Varenicline Tartrate (CP-526,555) in comparison to Zyban for Smoking Cessation; study A3051036; Final Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2005.
58. Niaura R, Hays JT, Jorenby DE et al. The efficacy and safety of varenicline for smoking cessation using a flexible dosing strategy in adult smokers: a randomized controlled trial. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(7): 1931-1941.  
<https://dx.doi.org/10.1185/03007990802177523>.
59. Eisenberg MJ, Windle SB, Roy N et al. Varenicline for Smoking Cessation in Hospitalized Patients With Acute Coronary Syndrome. *Circulation* 2016; 133(1): 21-30.  
<https://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.115.019634>.
60. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL:  
<https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
61. Pirie PL, McBride CM, Hellerstedt W et al. Smoking cessation in women concerned about weight. *Am J Public Health* 1992; 82(9): 1238-1243.  
<https://dx.doi.org/10.2105/ajph.82.9.1238>.
62. Prapavessis H, Cameron L, Baldi JC et al. The effects of exercise and nicotine replacement therapy on smoking rates in women. *Addict Behav* 2007; 32(7): 1416-1432.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.addbeh.2006.10.005>.
63. Harackiewicz JM, Blair LW, Sansone C et al. Nicotine gum and self-help manuals in smoking cessation: an evaluation in a medical context. *Addict Behav* 1988; 13(4): 319-330.  
[https://dx.doi.org/10.1016/0306-4603\(88\)90038-x](https://dx.doi.org/10.1016/0306-4603(88)90038-x).



64. GlaxoSmithKline. Efficacy and Safety Study of Nicotine Mint Lozenge (2mg and 4mg) in Smoking Cessation [online]. 2014 [Zugriff: 05.06.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00985985>.
65. Abdelghany D, Shalabi N, Abd-El-Maksoud A et al. Efficacy of nicotine-replacement therapy, bupropion, and a combination of both for treating nicotine addiction: A randomized clinical trial. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis* 2022; 71(1): 51-58. [https://dx.doi.org/10.4103/ecdt.ecdt\\_15\\_21](https://dx.doi.org/10.4103/ecdt.ecdt_15_21).
66. Joseph AM, Norman SM, Ferry LH et al. The safety of transdermal nicotine as an aid to smoking cessation in patients with cardiac disease. *N Engl J Med* 1996; 335(24): 1792-1798. <https://dx.doi.org/10.1056/nejm199612123352402>.
67. Hughes JR, Novy P, Hatsukami DK et al. Efficacy of nicotine patch in smokers with a history of alcoholism. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 2003; 27(6): 946-954. <https://dx.doi.org/10.1097/01.Alc.0000071742.86555.4d>.
68. Hjalmarson AI. Effect of nicotine chewing gum in smoking cessation. A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *JAMA* 1984; 252(20): 2835-2838.
69. Wong GY, Wolter TD, Croghan GA et al. A randomized trial of naltrexone for smoking cessation. *Addiction* 1999; 94(8): 1227-1237. <https://dx.doi.org/10.1046/j.1360-0443.1999.948122713.x>.
70. Pharmacia. Nicotine Inhaler (Nicohaler) versus Placebo in Smoking Cessation; A Clinical Evaluation; study T90NI01; Final Report [unveröffentlicht]. 1996.
71. Garvey AJ, Kinnunen T, Nordstrom BL et al. Effects of nicotine gum dose by level of nicotine dependence. *Nicotine & Tobacco Research* 2000; 2(1): 53-63. <https://dx.doi.org/10.1080/14622200050011303>.
72. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999; 340(9): 685-691. <https://dx.doi.org/10.1056/nejm199903043400903>.
73. Bolliger CT, Zellweger JP, Danielsson T et al. Smoking reduction with oral nicotine inhalers: double blind, randomised clinical trial of efficacy and safety. *BMJ* 2000; 321(7257): 329-333. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.321.7257.329>.
74. Pharmacia & Upjohn. A Double-Blind Placebo Controlled Clinical Evaluation of a Nicotine Sublingual Tablet in Smoking Cessation; study 94NNBT011; Final Report [unveröffentlicht]. 1997.
75. Pharmacia. A Double Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Nicotine Gum in Smoking Reduction; A Four-Month Trial; Report After 15 Month; study 98-NNCG-017; Study Report [unveröffentlicht]. 2002.

76. Pfizer. A Randomized, Double-Blind, Substitution-Response Study of the Effect of Nicotine Gum on Post Cessation Weight Change; study NICLIB-9142-001; Study Report [unveröffentlicht]. 2003.
77. Pharmacia. Nicotine transdermal therapeutic system (NTDS) versus placebo in smoking cessation; A clinical evaluation; Addendum to Report 20017F; study T89NT07; Studienbericht [unveröffentlicht]. 1993.
78. Pharmacia. A placebo controlled study of a nicotine transdermal delivery system in combination with Nicorette Gum in smoking cessation; study T91NT08; Final Report [unveröffentlicht]. 1995.
79. Pfizer Consumer Healthcare. A placebo controlled, double-blind, randomized study in smoking cessation using 16 hour transdermal patch (the cease study); study T93NNPA004; revised full clinical study report [unveröffentlicht]. 2006.
80. Tonnesen P, Lauri H, Perfekt R et al. Efficacy of a nicotine mouth spray in smoking cessation: a randomised, double-blind trial. *Eur Respir J* 2012; 40(3): 548-554. <https://dx.doi.org/10.1183/09031936.00155811>.
81. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 25.11.2020]. URL: [https://database.ich.org/sites/default/files/E3\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf).
82. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.c869>.
83. Waffenschmidt S, Navarro-Ruan T, Hobson N et al. Development and validation of study filters for identifying controlled non-randomized studies in PubMed and Ovid MEDLINE. *Res Synth Methods* 2020; 11(5): 617-626. <https://dx.doi.org/10.1002/jrsm.1425>.
84. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. *Methods for Meta-Analysis in Medical Research*. Chichester: Wiley; 2000.
85. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (Suppl 1): 25-27.
86. Kuss O. Statistical methods for meta-analyses including information from studies without any events-add nothing to nothing and succeed nevertheless. *Stat Med* 2015; 34(7): 1097-1116. <https://dx.doi.org/10.1002/sim.6383>.
87. University of York. Tobacco cessation within TB programmes: a 'real world' solution for countries with dual burden of disease [online]. 2022 [Zugriff: 05.06.2023]. URL: <https://doi.org/10.1186/ISRCTN43811467>.

88. University College London. The effect of Tabex (Cytisine) on success of attempts to stop smoking [online]. 2011 [Zugriff: 05.06.2023]. URL: <https://doi.org/10.1186/ISRCTN37568749>.
89. Pfizer. A Twelve-Week Study of Varenicline for Safety and Efficacy in Comparison With Placebo and Zyban for Smoking Cessation [online]. 2007 [Zugriff: 07.06.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00141206>.
90. Pfizer. A Twelve-Week Study of Varenicline for Safety and Efficacy in Comparison With Placebo and Zyban for Smoking Cessation [online]. 2007 [Zugriff: 07.06.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00143364>.
91. Pfizer. A Twelve-Week Study of Varenicline for Safety and Efficacy in Comparison With Placebo for Smoking Cessation [online]. 2010 [Zugriff: 07.06.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00141167>.
92. Pfizer. 12 Week Evaluation of the Safety and Efficacy of 3 Doses of CP-526,555 and Placebo for Smoking Cessation [online]. 2007 [Zugriff: 05.06.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00139750>.
93. Pfizer. Efficacy and Safety of Varenicline in Smokers With Cardiovascular Disease Who Wish to Quit Smoking [online]. 2017 [Zugriff: 07.06.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00282984>.
94. A 12-week, double-blind, placebo-controlled, multicenter study with a 40 week follow-up evaluating the safety and efficacy of Varenicline tartrate 1 mg BID for smoking cessation in subjects with cardiovascular disease [online]. [Zugriff: 05.06.2023]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2005-004411-29](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004411-29).
95. Pfizer. A 12-week, double-blind, placebo-controlled, multicenter study with a 40 week follow-up evaluating the safety and efficacy of varenicline tartrate 1 mg BID for smoking cessation in subjects with cardiovascular disease; Public Disclosure Synopsis [online]. 2014 [Zugriff: 27.07.2023]. URL: <https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-4031363-2-1-4DE466-20140923170102.pdf>.
96. Pfizer. Smoking Cessation in Subjects With Mild-to-moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) [online]. 2010 [Zugriff: 07.06.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00285012>.
97. Pfizer. A 12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial with 40-Week Follow-up Evaluating the Safety and Efficacy of Varenicline Tartrate for Smoking Cessation in Patients With Mild-to-Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease [online]. [Zugriff: 05.06.2023]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2005-004412-70](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004412-70).

98. Pfizer. Smoking Cessation Study for Patients With Schizophrenia or Schizoaffective Disorder [online]. 2011 [Zugriff: 07.06.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00644969>.
99. Pfizer. A Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Varenicline Compared To Placebo For Smoking Cessation Through Reduction [online]. 2014 [Zugriff: 07.06.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01370356>.
100. Pfizer. A Phase 4, Multi-National, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Varenicline Compared to Placebo for Smoking Cessation through Reduction [online]. [Zugriff: 05.06.2023]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2010-021788-33](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021788-33).
101. Pfizer. A phase 4, multi-national, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of varenicline compared to placebo for smoking cessation through reduction; Public Disclosure Synopsis [online]. 2014 [Zugriff: 27.07.2023]. URL: <https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-4037359-2-0-52DC56-20140730113354.pdf>.
102. Pfizer. Assessment of Safety and Efficacy of Varenicline in Patients That Wish to Stop Smoking [online]. 2010 [Zugriff: 07.06.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00594204>.
103. Pfizer. Randomized Study Comparing the Efficacy and Safety of Varenicline Tartrate to Placebo in Smoking Cessation When Subjects Are Allowed to Set Their Own Quit Date [online]. 2015 [Zugriff: 07.06.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00691483>.
104. Pfizer. Phase 4, Prospective, Multi-National, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate Smoking Cessation with Varenicline Tartrate Compared with Placebo in the Setting of Patient Self-Selected (Flexible) Quit Date [online]. [Zugriff: 05.06.2023]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2008-001497-33](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001497-33).
105. Pfizer. Phase 4, prospective, multi-national, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate smoking cessation with varenicline tartrate compared with placebo in the setting of patient self-selected (flexible) quit date; Public Disclosure Synopsis [online]. 2014 [Zugriff: 27.07.2023]. URL: <https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-4034500-2-1-396436-20141119131911.pdf>.
106. Pfizer. Safety And Efficacy Of 12 Weeks Of Varenicline For Smoking Cessation In Smokers With Depression [online]. 2013 [Zugriff: 07.06.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01078298>.

107. Pfizer. A phase 4 12-week, double-blind, placebo-controlled, multicenter study evaluating the safety and efficacy of varenicline tartrate (CP-526,555) 1mg bid for smoking cessation in subjects with depression [online]. [Zugriff: 05.06.2023]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2009-014916-37](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014916-37).
108. Pfizer. A phase 4 12-week, double-blind, placebo-controlled, multicenter study evaluating the safety and efficacy of varenicline tartrate (CP-526,555) 1mg BID for smoking cessation in subjects with depression; Public Disclosure Synopsis [online]. 2014 [Zugriff: 27.07.2023]. URL: <https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-4036039-2-1-B1B76B-20141013133516.pdf>.
109. Pfizer. A Multi-National Study To Assess How Effective And Safe The Smoking Cessation Medicine Varenicline Is In Smokers Who Have Already Tried Varenicline In The Past As A Prescription Medicine From Their Usual Healthcare Provider [online]. 2014 [Zugriff: 07.06.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01244061>.
110. Pfizer. A Phase 4 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Re-Treatment with Varenicline in Subjects Who Are Currently Smoking, and Who Have Previously Taken Varenicline [online]. [Zugriff: 05.06.2023]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2010-021789-31](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021789-31).
111. Pfizer. A Phase 4 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Re-Treatment With Varenicline in Subjects who are Currently Smoking, and who Have Previously Taken Varenicline; Public Disclosure Synopsis [online]. 2014 [Zugriff: 27.07.2023]. URL: <https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-4036621-2-0-BC12EF-20140313111444.pdf>.
112. ANRS, Emerging Infectious Diseases. Efficacy and Safety of Varenicline Among HIV-infected Patients [online]. 2014 [Zugriff: 07.06.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00918307>.
113. University of Pennsylvania. Varenicline for Nicotine Dependence Among Those With HIV/AIDS [online]. 2019 [Zugriff: 07.06.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01710137>.
114. The Mind Research Network. Effectiveness of Varenicline: Testing Individual Differences [online]. 2016 [Zugriff: 05.06.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01228175>.
115. Yale University. Varenicline Treatment of Alcohol Dependence in Smokers [online]. 2020 [Zugriff: 19.07.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01553136>.

116. Vibeke Backer. Smoking Young Asthmatics: Change of Inflammation During Tobacco Cessation and Steroid Treatment [online]. 2020 [Zugriff: 07.06.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02233231>.

117. Westergaard C. Smoking young asthmatics: Change of inflammation and quitting cessation rate – effect of Champix [online]. [Zugriff: 05.06.2023]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2010-024208-81](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024208-81).

118. Washington University School of Medicine. Genetically Informed Smoking Cessation Trial [online]. 2020 [Zugriff: 07.06.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02351167>.

119. K.N. Roy Chengappa. Varenicline Treatment for Smoking Cessation in Patients With Bipolar Disorder [online]. 2017 [Zugriff: 07.06.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01010204>.

120. M.D. Anderson Cancer Center. Pharmacogenetics, Emotional Reactivity and Smoking [online]. 2021 [Zugriff: 07.06.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00507728>.

121. M.D. Anderson Cancer Center. Combining Varenicline and Bupropion for Smoking Cessation [online]. 2021 [Zugriff: 07.06.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00943618>.

122. Universita degli Studi di Catania. Efficacy And Safety Of Smoking Cessation With Varenicline Tartrate In Diabetic Smokers: (DIASMOKE) [online]. 2015 [Zugriff: 07.04.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01387425>.

123. Centro per la prevenzione e cura del tabagismo. Efficacy and Safety of Smoking Cessation with Varenicline Tartrate in Dibetic Smokers: A Double-Blind,Placebo-Controlled, Randomized, Trial [online]. [Zugriff: 05.06.2023]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2009-017599-26](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017599-26).

124. Pfizer. Study Evaluating The Safety And Efficacy Of Varenicline and Bupropion For Smoking Cessation In Subjects With And Without A History Of Psychiatric Disorders [online]. 2016 [Zugriff: 07.06.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01456936>.

125. Pfizer. Study To Evaluate Cardiac Assessments Following Different Treatments Of Smoking Cessation Medications In Subjects With And Without Psychiatric Disorders [online]. 2016 [Zugriff: 07.06.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01574703>.

126. Pfizer. A Phase 4, Randomized, Double-Blind, Active and Placebo -Controlled, Multicenter Study Evaluating the Neuropsychiatric Safety and Efficacy of 12 Weeks Varenicline Tartrate 1mg Bid and Bupropion Hydrochloride 150mg Bid For Smoking Cessation in Subjects With and Without a History of Psychiatric Disorders [online]. [Zugriff: 05.06.2023]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2010-022914-15](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022914-15).
127. Pfizer. A phase 4, randomized, double-blind, active and placebocontrolled, multicenter study evaluating the neuropsychiatric safety and efficacy of 12 weeks varenicline tartrate 1mg BID and bupropion hydrochloride 150mg BID for smoking cessation in subjects with and without a history of psychiatric disorders; Public Disclosure Synopsis [online]. 2016 [Zugriff: 27.07.2023]. URL: <https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-4037938-2-0-BDF7AC-20200807150931.pdf>.
128. Eisenberg M. Evaluation of Varenicline (Champix) in Smoking Cessation for Patients Post-Acute Coronary Syndrome (EVITA) Trial [online]. 2019 [Zugriff: 05.06.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00794573>.
129. Tobacco Prevention & Control Research Center. Evaluation of the effect of champ-ix in smoking cessation in smokers in Tehran [online]. 2010 [Zugriff: 05.06.2023]. URL: <http://en.irct.ir/trial/1473>.
130. University of Vermont Medical Center. Efficacy of Varenicline in Ambivalent Smokers [online]. 2011 [Zugriff: 07.06.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00595868>.
131. Mayo Clinic. Varenicline Treatment for Active Alcoholic Smokers [online]. 2018 [Zugriff: 07.06.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01347112>.
132. Lisa Sanderson Cox. Advancing Tobacco Use Treatment for African American Smokers [online]. 2020 [Zugriff: 07.06.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02360631>.
133. University of Pennsylvania. Pharmacogenetics of Nicotine Addiction Treatment [online]. 2016 [Zugriff: 07.06.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01314001>.
134. Albert Einstein College of Medicine. Smoking Cessation Treatment for Methadone Maintenance Patients [online]. 2021 [Zugriff: 05.06.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01027754>.
135. University Hospital, Brest. Efficacy of Varenicline on Smoking Cessation at the Acute Phase of an Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [online]. 2016 [Zugriff: 07.06.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01694732>.
136. Butler Hospital. Varenicline or Nicotine Patch and Nicotine Gum in Helping Smokers in a Methadone Treatment Program Stop Smoking [online]. 2018 [Zugriff: 07.06.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00790569>.

137. The Queen Elizabeth Hospital. Smoking Termination Opportunity for inPatients [online]. 2012 [Zugriff: 07.06.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01141855>.
138. McNeil. Smoking Reduction or Cessation With Nicotine Replacement Therapy [online]. 2012 [Zugriff: 07.06.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00840242>.
139. University of Wisconsin. Motivation Project: Testing Intervention Components for the Smoker Who is Unwilling to Quit [online]. 2015 [Zugriff: 05.06.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02354872>.
140. McNeil. Efficacy and Safety Following Use of a Novel Nicotine Replacement Therapy [online]. 2012 [Zugriff: 05.06.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00882375>.
141. McNeil. Efficacy and safety following use of a novel nicotine replacement therapy. A multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled, parallel group, 52-week study in smokers motivated to quit [online]. [Zugriff: 05.06.2023]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2008-006845-13](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006845-13).
142. McNeil. Efficacy and safety following use of a novel nicotine replacement therapy. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, 52-week study in smokers motivated to quit; Synopses of Individual Studies [online]. 2011 [Zugriff: 27.07.2023]. URL: <https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2186680-3-0-9CD585-20180702182314.pdf>.
143. Dalia Abdellateif Abdelghany. Efficacy of Nicotine Replacement Therapy, Bupropion and Both for Treating Nicotine Addiction [online]. 2019 [Zugriff: 05.06.2023]. URL: <https://pactr.samrc.ac.za/TrialDisplay.aspx?TrialID=5992>.
144. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. Effectiveness of Nicotine Replacement Therapy in Reducing the Risk of Nicotine Exposure in Pregnant Minority Smokers [online]. 2017 [Zugriff: 05.06.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00341432>.
145. University of Wisconsin. Smoking Cessation Medications: Efficacy, Mechanisms and Algorithms [online]. 2011 [Zugriff: 05.06.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00332644>.
146. McNeil. Study to Determine the Efficacy and Safety of a Novel Nicotine Replacement Therapy [online]. 2019 [Zugriff: 05.06.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02355665>.
147. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. Study of Nicotine Patch in Pregnancy (SNIPP) [online]. 2012 [Zugriff: 05.06.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00507975>.



148. National Institute on Drug Abuse. Nicotine Replacement Treatment for Pregnant Smokers - 1 [online]. 2017 [Zugriff: 05.06.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00115687>.
149. UConn Health. Nicotine Replacement for Smoking Cessation During Pregnancy [online]. 2019 [Zugriff: 07.06.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01656733>.
150. Duke University. Testing Pharmacological Therapies for Pregnant Smokers [online]. 2014 [Zugriff: 05.06.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00224419>.
151. ZonMw. The effectiveness of Nicotine Replacement Therapy for young people aged 12 to 18 years [online]. [Zugriff: 05.06.2023]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2009-017862-22](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017862-22).
152. Utrecht University. The effectiveness of Nicotine Replacement Therapy for young people aged 12 to 18 years [online]. 2022 [Zugriff: 05.06.2023]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NTR3031>.
153. University of Nottingham. Double-blind, randomised, placebo-controlled trial of nicotine replacement therapy in pregnancy [online]. [Zugriff: 05.06.2023]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2004-002621-46](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002621-46).
154. University of Nottingham. Double-blind, randomised, placebo-controlled trial of nicotine replacement therapy in pregnancy (SNAP) [online]. 2016 [Zugriff: 05.06.2023]. URL: <https://doi.org/10.1186/ISRCTN07249128>.
155. Pfizer. Multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, comparative study for the Efficacy and safety of varenicline smokers motivated to stop smoking; study A3051046; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2007.
156. Pharmacia & Upjohn. A Double-Blind Placebo Controlled Clinical Evaluation of a Nicotine Sublingual Tablet in Smoking Cessation; study 94NNBT012; Final Report [unveröffentlicht]. 1997.
157. Pharmacia & Upjohn. The efficacy and safety of a nicotine oral inhaler in smoking reduction; A double-blind, randomized, comparative clinical study; study 96-NNIN-016; Final Report [unveröffentlicht]. 2000.
158. Pfizer Consumer Healthcare. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial with Nicotine 4 mg Gum in Smoking Reduction. A Four-Month Trial. Report After 13 months; study 980-CHC-1013-028; Study report [unveröffentlicht]. 2003.
159. Pharmacia. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Multicenter Trial of a Nicotine Chewing Gum in Smoking Reduction; study 980-CHC-9021-0013; Study Report [unveröffentlicht]. 2002.

160. Pharmacia. A double blind, randomized, placebo-controlled trial of nicotine gum in smoking reduction; A four-month trial; Results after 24 months; study 98-NNCG-014; Report [unveröffentlicht]. 2001.
161. Pharmacia. A Double Blind, Randomized, Placebo-Controlled Multicenter Trial of a Nicotine Inhaler in Smoking Reduction; Report After 15 Months; Revised; study 98-NNIN-027; Study Report [unveröffentlicht]. 2003.
162. McNeil. Efficacy and safety following use of a novel nicotine replacement therapy; A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, 52-week study in smokers motivated to quit; study A6431111; Clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.
163. Sino-American Tianjin SmithKline & French Laboratories. A Multi-center, Randomized, Double-blind, Parallel, Placebo-Controlled Clinical Study to Evaluate Efficacy and Safety of Nicotine Mint Lozenge (2mg and 4mg) in Smoking Cessation; study CHN-Nicotine Mint Lozenge-002; Summary Report of Clinical Trials [unveröffentlicht]. 2011.
164. McNeil. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study Using a Naturalistic Clinical Model to Measure the Efficacy and Safety of a Novel Nicotine Replacement Therapy in Smokers Motivated to Quit; study NICTDP3038; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.
165. GlaxoSmithKline Consumer Healthcare. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study To Measure The Efficacy And Safety Of Nicotine Gum (2 Mg And 4 Mg) For Smoking Cessation By Gradual Reduction; study S1420015; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2001.
166. Pharmacia. Nicotine Transdermal Therapeutic System Versus Placebo in Smoking Cessation; A Clinical Evaluation; study T89NT01; Studienbericht [unveröffentlicht]. 1990.
167. Pharmacia. Nicotine Inhaler (Nicohaler) Versus Placebo in Smoking Cessation; A Clinical Evaluation; study T90NI02; Final Report [unveröffentlicht]. 1996.
168. Pharmacia. Nicotine Inhaler (Nicohaler) Versus Placebo in Smoking Cessation; A Clinical Evaluation; study T90NI03; Final Report [unveröffentlicht]. 1996.
169. Pharmacia. The Nicotine Inhaler (Nicohaler) in Smoking Cessation: A Long-Term Double-Blind, Randomized Clinical Evaluation; study T91NI04; Final Report [unveröffentlicht]. 1996.
170. Pharmacia. The Nicotine Inhaler In Smoking Cessation; A Double-Blind Randomized Clinicl Evaluation; study T92NNIN002; Final Report [unveröffentlicht]. 1996.
171. Pharmacia. The Nicotine Inhaler in Smoking Cessation: A Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Evaluation; study T92NNIN003; Final Report [unveröffentlicht]. 1996.

172. Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH et al. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (5): CD006103. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006103.pub7>.
173. O'Brien CP. A new medication for the worst addiction. *Curr Psychiatry Rep* 2007; 9(5): 345-346.
174. O'Brien CP. A second varenicline trial. *Curr Psychiatry Rep* 2007; 9(5): 346-347.
175. Chenoweth MJ, Novalen M, Hawk LW Jr et al. Known and novel sources of variability in the nicotine metabolite ratio in a large sample of treatment-seeking smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23(9): 1773-1782. <https://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.Epi-14-0427>.
176. Berlin I, Golmard JL, Jacob N et al. Cigarette Smoking During Pregnancy: Do Complete Abstinence and Low Level Cigarette Smoking Have Similar Impact on Birth Weight? *Nicotine Tob Res* 2017; 19(5): 518-524. <https://dx.doi.org/10.1093/ntr/ntx033>.
177. Randomised trial of nicotine patches in general practice: results at one year. Imperial Cancer Research Fund General Practice Research Group. *BMJ* 1994; 308(6942): 1476-1477.
178. Kleppinger A, Litt MD, Kenny AM et al. Effects of smoking cessation on body composition in postmenopausal women. *J Womens Health (Larchmt)* 2010; 19(9): 1651-1657. <https://dx.doi.org/10.1089/jwh.2009.1853>.
179. Senore C, Battista RN, Ponti A et al. Comparing participants and nonparticipants in a smoking cessation trial: selection factors associated with general practitioner recruitment activity. *J Clin Epidemiol* 1999; 52(1): 83-89. [https://dx.doi.org/10.1016/s0895-4356\(98\)00132-2](https://dx.doi.org/10.1016/s0895-4356(98)00132-2).
180. Tønnesen P, Nørregaard J, Simonsen K et al. [A double-blind trial of nicotine patches in smoking cessation]. *Ugeskr Laeger* 1992; 154(5): 251-254.
181. Vinnikov D. A double-blind, randomised, placebo-controlled trial of cytisine for smoking cessation in medium-dependent workers; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2023.
182. Oncken C, Gonzales D, Nides M et al. Efficacy and safety of the novel selective nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, varenicline, for smoking cessation. *Arch Intern Med* 2006; 166(15): 1571-1577. <https://dx.doi.org/10.1001/archinte.166.15.1571>.
183. Pfizer. Subgruppenanalysen nach FTZA-Trennwerten; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2023.
184. Gonzales D, Rennard SI, Nides M et al. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296(1): 47-55. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.296.1.47>.

185. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA et al. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296(1): 56-63. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.296.1.56>.
186. Tsai ST, Cho HJ, Cheng HS et al. A randomized, placebo-controlled trial of varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, as a new therapy for smoking cessation in Asian smokers. *Clin Ther* 2007; 29(6): 1027-1039. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.06.011>.
187. Nakamura M, Oshima A, Fujimoto Y et al. Efficacy and tolerability of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, in a 12-week, randomized, placebo-controlled, dose-response study with 40-week follow-up for smoking cessation in Japanese smokers. *Clin Ther* 2007; 29(6): 1040-1056. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.06.012>.
188. Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL et al. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. *Circulation* 2010; 121(2): 221-229. <https://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.109.869008>.
189. Tashkin DP, Rennard S, Hays JT et al. Effects of varenicline on smoking cessation in patients with mild to moderate COPD: a randomized controlled trial. *Chest* 2011; 139(3): 591-599. <https://dx.doi.org/10.1378/chest.10-0865>.
190. Wang C, Xiao D, Chan KP et al. Varenicline for smoking cessation: a placebo-controlled, randomized study. *Respirology* 2009; 14(3): 384-392. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2008.01476.x>.
191. Williams JM, Anthenelli RM, Morris CD et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the safety and efficacy of varenicline for smoking cessation in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2012; 73(5): 654-660. <https://dx.doi.org/10.4088/JCP.11m07522>.
192. Ebbert JO, Hughes JR, West RJ et al. Effect of varenicline on smoking cessation through smoking reduction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 313(7): 687-694. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.280>.
193. Bolliger CT, Issa JS, Posadas-Valay R et al. Effects of varenicline in adult smokers: a multinational, 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2011; 33(4): 465-477. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.04.013>.
194. Rennard S, Hughes J, Cinciripini PM et al. A randomized placebo-controlled trial of varenicline for smoking cessation allowing flexible quit dates. *Nicotine & Tobacco Research* 2012; 14(3): 343-350. <https://dx.doi.org/10.1093/ntr/ntr220>.

195. Anthenelli RM, Morris C, Ramey TS et al. Effects of varenicline on smoking cessation in adults with stably treated current or past major depression: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013; 159(6): 390-400. <https://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-159-6-201309170-00005>.
196. Gonzales D, Hajek P, Pliamm L et al. Retreatment with varenicline for smoking cessation in smokers who have previously taken varenicline: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Pharmacol Ther* 2014; 96(3): 390-396. <https://dx.doi.org/10.1038/clpt.2014.124>.
197. Bidwell LC, Karoly HC, Hutchison KE et al. ADHD symptoms impact smoking outcomes and withdrawal in response to Varenicline treatment for smoking cessation. *Drug Alcohol Depend* 2017; 179: 18-24. <https://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.06.020>.
198. Bold KW, Zweben A, Fucito LM et al. Longitudinal Findings from a Randomized Clinical Trial of Varenicline for Alcohol Use Disorder with Comorbid Cigarette Smoking. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 2019; 43(5): 937-944. <https://dx.doi.org/10.1111/acer.13994>.
199. Westergaard CG, Porsbjerg C, Backer V. The effect of Varenicline on smoking cessation in a group of young asthma patients. *Respir Med* 2015; 109(11): 1416-1422. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2015.07.017>.
200. Chengappa KN, Perkins KA, Brar JS et al. Varenicline for smoking cessation in bipolar disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2014; 75(7): 765-772. <https://dx.doi.org/10.4088/JCP.13m08756>.
201. Russo C, Walicka M, Caponnetto P et al. Efficacy and Safety of Varenicline for Smoking Cessation in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open* 2022; 5(6): e2217709. <https://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.17709>.
202. Russo C, Caponnetto P, Cibella F et al. A double blind randomized controlled trial investigating efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with type 2 diabetes: study protocol. *Intern Emerg Med* 2021; 16(7): 1823-1839. <https://dx.doi.org/10.1007/s11739-021-02684-1>.
203. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2016; 387(10037): 2507-2520. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)30272-0](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30272-0).
204. Ayers CR, Heffner JL, Russ C et al. Efficacy and safety of pharmacotherapies for smoking cessation in anxiety disorders: Subgroup analysis of the randomized, active- and placebo-controlled EAGLES trial. *Depress Anxiety* 2020; 37(3): 247-260. <https://dx.doi.org/10.1002/da.22982>.

205. Benowitz NL, Pipe A, West R et al. Cardiovascular Safety of Varenicline, Bupropion, and Nicotine Patch in Smokers: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2018; 178(5): 622-631. <https://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.0397>.
206. Cinciripini PM, Kypriotakis G, Green C et al. The effects of varenicline, bupropion, nicotine patch, and placebo on smoking cessation among smokers with major depression: A randomized clinical trial. *Depress Anxiety* 2022; 39(5): 429-440. <https://dx.doi.org/10.1002/da.23259>.
207. Ebbert J, Jimenez-Ruiz C, Dutro MP et al. Frequently Reported Adverse Events With Smoking Cessation Medications: Post Hoc Analysis of a Randomized Trial. *Mayo Clin Proc* 2021; 96(7): 1801-1811. <https://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.10.046>.
208. Evins AE, West R, Benowitz NL et al. Efficacy and Safety of Pharmacotherapeutic Smoking Cessation Aids in Schizophrenia Spectrum Disorders: Subgroup Analysis of EAGLES. *Psychiatr Serv* 2021; 72(1): 7-15. <https://dx.doi.org/10.1176/appi.ps.202000032>.
209. Heffner JL, Evins AE, Russ C et al. Safety and efficacy of first-line smoking cessation pharmacotherapies in bipolar disorders: Subgroup analysis of a randomized clinical trial. *J Affect Disord* 2019; 256: 267-277. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2019.06.008>.
210. Evins AE, Benowitz NL, West R et al. Neuropsychiatric Safety and Efficacy of Varenicline, Bupropion, and Nicotine Patch in Smokers With Psychotic, Anxiety, and Mood Disorders in the EAGLES Trial. *J Clin Psychopharmacol* 2019; 39(2): 108-116. <https://dx.doi.org/10.1097/jcp.0000000000001015>.
211. Windle SB, Dehghani P, Roy N et al. Smoking abstinence 1 year after acute coronary syndrome: follow-up from a randomized controlled trial of varenicline in patients admitted to hospital. *CMAJ* 2018; 190(12): E347-E354. <https://dx.doi.org/10.1503/cmaj.170377>.
212. Hughes JR, Rennard SI, Fingar JR et al. Efficacy of varenicline to prompt quit attempts in smokers not currently trying to quit: a randomized placebo-controlled trial. *Nicotine & Tobacco Research* 2011; 13(10): 955-964. <https://dx.doi.org/10.1093/ntr/ntr103>.
213. Hurt RT, Ebbert JO, Croghan IT et al. Varenicline for tobacco-dependence treatment in alcohol-dependent smokers: A randomized controlled trial. *Drug Alcohol Depend* 2018; 184: 12-17. <https://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.11.017>.
214. Cox LS, Nollen NL, Mayo MS et al. Effect of Varenicline Added to Counseling on Smoking Cessation Among African American Daily Smokers: The Kick It at Swope IV Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022; 327(22): 2201-2209. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2022.8274>.
215. Nahvi S, Ning Y, Segal KS et al. Varenicline efficacy and safety among methadone maintained smokers: a randomized placebo-controlled trial. *Addiction* 2014; 109(9): 1554-1563. <https://dx.doi.org/10.1111/add.12631>.

216. Le Mao R, Tromeur C, Paleiron N et al. Effect of Early Initiation of Varenicline on Smoking Cessation in COPD Patients Admitted for Exacerbation: The Save Randomized Clinical Trial. *COPD* 2020; 17(1): 7-14. <https://dx.doi.org/10.1080/15412555.2019.1703928>.
217. Steinberg MB, Randall J, Greenhaus S et al. Tobacco dependence treatment for hospitalized smokers: a randomized, controlled, pilot trial using varenicline. *Addict Behav* 2011; 36(12): 1127-1132. <https://dx.doi.org/10.1016/j.addbeh.2011.07.002>.
218. Carson-Chahhoud KV, Smith BJ, Peters MJ et al. Two-year efficacy of varenicline tartrate and counselling for inpatient smoking cessation (STOP study): A randomized controlled clinical trial. *PLoS One* 2020; 15(4): e0231095. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0231095>.
219. Smith BJ, Carson KV, Brinn MP et al. Smoking Termination Opportunity for inPatients (STOP): superiority of a course of varenicline tartrate plus counselling over counselling alone for smoking cessation: a 12-month randomised controlled trial for inpatients. *Thorax* 2013; 68(5): 485-486. <https://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202484>.
220. Carson-Chahhoud KV, Smith BJ, Peters MJ et al. Correction: Two-year efficacy of varenicline tartrate and counselling for inpatient smoking cessation (STOP study): A randomized controlled clinical trial. *PLoS One* 2021; 16(12): e0262188. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0262188>.
221. Wong J, Abrishami A, Yang Y et al. A perioperative smoking cessation intervention with varenicline: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Anesthesiology* 2012; 117(4): 755-764. <https://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182698b42>.
222. Johnson & Johnson. Subgruppenanalysen nach FTZA-Trennwerten; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2023.
223. Kralikova E, Kozak JT, Rasmussen T et al. Smoking cessation or reduction with nicotine replacement therapy: a placebo-controlled double blind trial with nicotine gum and inhaler. *BMC Public Health* 2009; 9: 433. <https://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-9-433>.
224. Batra A, Klingler K, Landfeldt B et al. Smoking reduction treatment with 4-mg nicotine gum: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78(6): 689-696. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clpt.2005.08.019>.
225. Wennike P, Danielsson T, Landfeldt B et al. Smoking reduction promotes smoking cessation: results from a double blind, randomized, placebo-controlled trial of nicotine gum with 2-year follow-up. *Addiction* 2003; 98(10): 1395-1402. <https://dx.doi.org/10.1046/j.1360-0443.2003.00489.x>.

226. Cook JW, Baker TB, Fiore MC et al. Evaluating four motivation-phase intervention components for use with primary care patients unwilling to quit smoking: a randomized factorial experiment. *Addiction* 2021; 116(11): 3167-3179.  
<https://dx.doi.org/10.1111/add.15528>.
227. Areechon W, Punnotok J. Smoking cessation through the use of nicotine chewing gum: a double-blind trial in Thailand. *Clin Ther* 1988; 10(2): 183-186.
228. Bock BC, Hudmon KS, Christian J et al. A tailored intervention to support pharmacy-based counseling for smoking cessation. *Nicotine & Tobacco Research* 2010; 12(3): 217-225.  
<https://dx.doi.org/10.1093/ntr/ntp197>.
229. Bolliger CT, Zellweger JP, Danielsson T et al. Influence of long-term smoking reduction on health risk markers and quality of life. *Nicotine & Tobacco Research* 2002; 4(4): 433-439.  
<https://dx.doi.org/10.1080/1462220021000018380>.
230. Campbell IA, Prescott RJ, Tjeder-Burton SM. Smoking cessation in hospital patients given repeated advice plus nicotine or placebo chewing gum. *Respir Med* 1991; 85(2): 155-157. [https://dx.doi.org/10.1016/s0954-6111\(06\)80295-7](https://dx.doi.org/10.1016/s0954-6111(06)80295-7).
231. Chan SS, Leung DY, Abdullah AS et al. A randomized controlled trial of a smoking reduction plus nicotine replacement therapy intervention for smokers not willing to quit smoking. *Addiction* 2011; 106(6): 1155-1163. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.2011.03363.x>.
232. Xiao D, Kotler M, Kang J et al. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel, Placebo-controlled Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of a Nicotine Mint Lozenge (2 and 4 mg) in Smoking Cessation. *J Addict Med* 2020; 14(1): 69-77.  
<https://dx.doi.org/10.1097/adm.0000000000000547>.
233. GlaxoSmithKline Consumer Healthcare. Subgruppenanalysen nach FTZA-Trennwerten; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2023.
234. Cinciripini PM, Cinciripini LG, Wallfisch A et al. Behavior therapy and the transdermal nicotine patch: effects on cessation outcome, affect, and coping. *J Consult Clin Psychol* 1996; 64(2): 314-323. <https://dx.doi.org/10.1037//0022-006x.64.2.314>.
235. Cooper TV, Klesges RC, Debon MW et al. A placebo controlled randomized trial of the effects of phenylpropanolamine and nicotine gum on cessation rates and postcessation weight gain in women. *Addict Behav* 2005; 30(1): 61-75.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.addbeh.2004.04.013>.
236. Cummins SE, Gamst AC, Brandstein K et al. Helping Hospitalized Smokers: A Factorial RCT of Nicotine Patches and Counseling. *Am J Prev Med* 2016; 51(4): 578-586.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2016.06.021>.



237. Daughton D, Susman J, Sitorius M et al. Transdermal nicotine therapy and primary care. Importance of counseling, demographic, and participant selection factors on 1-year quit rates. The Nebraska Primary Practice Smoking Cessation Trial Group. Arch Fam Med 1998; 7(5): 425-430. <https://dx.doi.org/10.1001/archfami.7.5.425>.
238. El-Mohandes AA, Windsor R, Tan S et al. A randomized clinical trial of trans-dermal nicotine replacement in pregnant African-American smokers. Maternal & Child Health Journal 2013; 17(5): 897-906. <https://dx.doi.org/10.1007/s10995-012-1069-9>.
239. Etter JF, Laszlo E, Zellweger JP et al. Nicotine replacement to reduce cigarette consumption in smokers who are unwilling to quit: a randomized trial. J Clin Psychopharmacol 2002; 22(5): 487-495. <https://dx.doi.org/10.1097/00004714-200210000-00008>.
240. Etter JF, Laszlo E, Perneger TV. Postintervention effect of nicotine replacement therapy on smoking reduction in smokers who are unwilling to quit: randomized trial. J Clin Psychopharmacol 2004; 24(2): 174-179. <https://dx.doi.org/10.1097/01.jcp.0000115666.45074.d6>.
241. Etter JF, Laszlo E. Postintervention effect of nicotine replacement therapy for smoking reduction: a randomized trial with a 5-year follow-up. J Clin Psychopharmacol 2007; 27(2): 151-155. <https://dx.doi.org/10.1097/JCP.0b013e318033bd72>.
242. Fagerstrom KO. A comparison of psychological and pharmacological treatment in smoking cessation. J Behav Med 1982; 5(3): 343-351. <https://dx.doi.org/10.1007/bf00846161>.
243. Fee WM, Stewart MJ. A controlled trial of nicotine chewing gum in a smoking withdrawal clinic. Practitioner 1982; 226(1363): 148-151.
244. Fiore MC, Kenford SL, Jorenby DE et al. Two studies of the clinical effectiveness of the nicotine patch with different counseling treatments. Chest 1994; 105(2): 524-533. <https://dx.doi.org/10.1378/chest.105.2.524>.
245. Fortmann SP, Killen JD. Nicotine gum and self-help behavioral treatment for smoking relapse prevention: results from a trial using population-based recruitment. J Consult Clin Psychol 1995; 63(3): 460-468. <https://dx.doi.org/10.1037//0022-006x.63.3.460>.
246. Gallagher SM, Penn PE, Schindler E et al. A comparison of smoking cessation treatments for persons with schizophrenia and other serious mental illnesses. J Psychoactive Drugs 2007; 39(4): 487-497. <https://dx.doi.org/10.1080/02791072.2007.10399888>.
247. Piper ME, Smith SS, Schlam TR et al. A randomized placebo-controlled clinical trial of 5 smoking cessation pharmacotherapies. Arch Gen Psychiatry 2009; 66(11): 1253-1262. <https://dx.doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.142>.

248. Gepner AD, Piper ME, Johnson HM et al. Effects of smoking and smoking cessation on lipids and lipoproteins: Outcomes from a randomized clinical trial. *Am Heart J* 2011; 161(1): 145-151. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2010.09.023>.
249. Gilbert JR, Wilson DM, Best JA et al. Smoking cessation in primary care. A randomized controlled trial of nicotine-bearing chewing gum. *J Fam Pract* 1989; 28(1): 49-55.
250. Gourlay SG, Forbes A, Marriner T et al. Double blind trial of repeated treatment with transdermal nicotine for relapsed smokers. *BMJ* 1995; 311(7001): 363-366. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.311.7001.363>.
251. Hall SM, Tunstall C, Rugg D et al. Nicotine gum and behavioral treatment in smoking cessation. *J Consult Clin Psychol* 1985; 53(2): 256-258. <https://dx.doi.org/10.1037//0022-006x.53.2.256>.
252. Hall SM, Tunstall CD, Ginsberg D et al. Nicotine gum and behavioral treatment: A placebo controlled trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1987; 55(4): 603-605. <https://dx.doi.org/10.1037/0022-006x.55.4.603>.
253. Hill RD, Rigdon M, Johnson S. Behavioral smoking cessation treatment for older chronic smokers. *Behav Ther* 1993; 24(2): 321-329. <https://dx.doi.org/10.1016/s0005-7894%2805%2980272-2>.
254. Hollis JF, McAfee TA, Fellows JL et al. The effectiveness and cost effectiveness of telephone counselling and the nicotine patch in a state tobacco quitline. *Tob Control* 2007; 16 Suppl 1: i53-59. <https://dx.doi.org/10.1136/tc.2006.019794>.
255. Hotham ED, Gilbert AL, Atkinson ER. A randomised-controlled pilot study using nicotine patches with pregnant women. *Addict Behav* 2006; 31(4): 641-648. <https://dx.doi.org/10.1016/j.addbeh.2005.05.042>.
256. Huber D. Combined and separate treatment effects of nicotine chewing gum and self-control method. *Pharmacopsychiatry* 1988; 21(6): 461-462. <https://dx.doi.org/10.1055/s-2007-1017054>.
257. Huber D, Gastner J. Smoking cessation: a comparison of behavior therapy, nicotine replacement therapy and their combination. *Verhaltenstherapie & Verhaltensmedizin* 2003; 24(2): 167-185.
258. Hughes JR, Gust SW, Keenan RM et al. Nicotine vs placebo gum in general medical practice. *JAMA* 1989; 261(9): 1300-1305.
259. Hughes JR, Gust SW, Keenan RM et al. Effect of dose on nicotine's reinforcing, withdrawal-suppression and self-reported effects. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 252(3): 1175-1183.

260. Hughes JR, Gust SW, Skoog K et al. Symptoms of tobacco withdrawal. A replication and extension. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48(1): 52-59.

<https://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.1991.01810250054007>.

261. Hughes JR, Gust SW, Keenan R et al. Long-term use of nicotine vs placebo gum. *Arch Intern Med* 1991; 151(10): 1993-1998.

262. Hughes JR, Lesmes GR, Hatsukami DK et al. Are higher doses of nicotine replacement more effective for smoking cessation? *Nicotine & Tobacco Research* 1999; 1(2): 169-174.

<https://dx.doi.org/10.1080/14622299050011281>.

263. Hurt RD, Dale LC, Fredrickson PA et al. Nicotine patch therapy for smoking cessation combined with physician advice and nurse follow-up. One-year outcome and percentage of nicotine replacement. *JAMA* 1994; 271(8): 595-600.

264. Jamrozik K, Fowler G, Vessey M et al. Placebo controlled trial of nicotine chewing gum in general practice. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 289(6448): 794-797.

<https://dx.doi.org/10.1136/bmj.289.6448.794>.

265. Jensen EJ, Schmidt E, Pedersen B et al. Effect of nicotine, silver acetate, and ordinary chewing gum in combination with group counselling on smoking cessation. *Thorax* 1990; 45(11): 831-834. <https://dx.doi.org/10.1136/thx.45.11.831>.

266. Smith SS, Jorenby DE, Leischow SJ et al. Targeting smokers at increased risk for relapse: treating women and those with a history of depression. *Nicotine & Tobacco Research* 2003; 5(1): 99-109. <https://dx.doi.org/10.1080/1462220021000060437>.

267. Joyce GF, Niaura R, Maglione M et al. The effectiveness of covering smoking cessation services for medicare beneficiaries. *Health Serv Res* 2008; 43(6): 2106-2123.

<https://dx.doi.org/10.1111/j.1475-6773.2008.00891.x>.

268. Killen JD, Fortmann SP, Newman B et al. Evaluation of a treatment approach combining nicotine gum with self-guided behavioral treatments for smoking relapse prevention. *J Consult Clin Psychol* 1990; 58(1): 85-92. <https://dx.doi.org/10.1037//0022-006x.58.1.85>.

269. Fortmann SP, Killen JD, Telch MJ et al. Minimal contact treatment for smoking cessation. A placebo controlled trial of nicotine polacrilex and self-directed relapse prevention: initial results of the Stanford Stop Smoking Project. *JAMA* 1988; 260(11): 1575-1580. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.260.11.1575>.

270. Killen JD, Fortmann SP, Davis L et al. Nicotine patch and self-help video for cigarette smoking cessation. *J Consult Clin Psychol* 1997; 65(4): 663-672.

<https://dx.doi.org/10.1037//0022-006x.65.4.663>.

271. Kinnunen T, Korhonen T, Garvey AJ. Role of nicotine gum and pretreatment depressive symptoms in smoking cessation: twelve-month results of a randomized placebo controlled trial. *Int J Psychiatry Med* 2008; 38(3): 373-389. <https://dx.doi.org/10.2190/PM.38.3.k>.

272. Malhotra S, Mohanty V, Balappanavar AY et al. Effectiveness of two tobacco cessation methods among TB patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2022; 26(1): 12-17.  
<https://dx.doi.org/10.5588/ijtld.21.0211>.
273. McGovern PG, Lando HA. An assessment of nicotine gum as an adjunct to freedom from smoking cessation clinics. *Addict Behav* 1992; 17(2): 137-147.  
[https://dx.doi.org/10.1016/0306-4603\(92\)90018-q](https://dx.doi.org/10.1016/0306-4603(92)90018-q).
274. Moolchan ET, Robinson ML, Ernst M et al. Safety and efficacy of the nicotine patch and gum for the treatment of adolescent tobacco addiction. *Pediatrics* 2005; 115(4): e407-414.  
<https://dx.doi.org/10.1542/peds.2004-1894>.
275. Niaura R, Goldstein MG, Abrams DB. Matching high- and low-dependence smokers to self-help treatment with or without nicotine replacement. *Prev Med* 1994; 23(1): 70-77.  
<https://dx.doi.org/10.1006/pmed.1994.1010>.
276. Niaura R, Abrams DB, Shadel WG et al. Cue exposure treatment for smoking relapse prevention: A controlled clinical trial. *Addiction* 1999; 94(5): 685-695.  
<https://dx.doi.org/10.1046/j.1360-0443.1999.9456856.x>.
277. Nides M, Danielsson T, Saunders F et al. Efficacy and Safety of a Nicotine Mouth Spray for Smoking Cessation: A Randomized, Multicenter, Controlled Study in a Naturalistic Setting. *Nicotine & Tobacco Research* 2020; 22(3): 339-345.  
<https://dx.doi.org/10.1093/ntr/nty246>.
278. Berlin I, Grange G, Jacob N et al. Nicotine patches in pregnant smokers: randomised, placebo controlled, multicentre trial of efficacy. *BMJ* 2014; 348: g1622.  
<https://dx.doi.org/10.1136/bmj.g1622>.
279. Oncken C, Cooney J, Feinn R et al. Transdermal nicotine for smoking cessation in postmenopausal women. *Addict Behav* 2007; 32(2): 296-309.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.addbeh.2006.04.004>.
280. Oncken C, Dornelas E, Greene J et al. Nicotine gum for pregnant smokers: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008; 112(4): 859-867.  
<https://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e318187e1ec>.
281. Oncken C, Dornelas EA, Kuo CL et al. Randomized Trial of Nicotine Inhaler for Pregnant Smokers. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* MFM 2019; 1(1): 10-18.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ajogmf.2019.03.006>.
282. Ortega F, Vellisco A, Marquez E et al. Effectiveness of a cognitive orientation program with and without nicotine replacement therapy in stopping smoking in hospitalised patients. *Arch Bronconeumol* 2011; 47(1): 3-9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2010.07.007>.

283. Pai A, Prasad S. Attempting tobacco cessation - an oral physician's perspective. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13(10): 4973-4977.  
<https://dx.doi.org/10.7314/apicp.2012.13.10.4973>.
284. Pollak KI, Oncken CA, Lipkus IM et al. Nicotine replacement and behavioral therapy for smoking cessation in pregnancy. *Am J Prev Med* 2007; 33(4): 297-305.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2007.05.006>.
285. Puska P, Bjorkqvist S, Koskela K. Nicotine-containing chewing gum in smoking cessation: a double blind trial with half year follow-up. *Addict Behav* 1979; 4(2): 141-146.  
[https://dx.doi.org/10.1016/0306-4603\(79\)90048-0](https://dx.doi.org/10.1016/0306-4603(79)90048-0).
286. Rennard SI, Glover ED, Leischow S et al. Efficacy of the nicotine inhaler in smoking reduction: A double-blind, randomized trial. *Nicotine & Tobacco Research* 2006; 8(4): 555-564. <https://dx.doi.org/10.1080/14622200600789916>.
287. Shiffman S, Ferguson SG, Strahs KR. Quitting by gradual smoking reduction using nicotine gum: a randomized controlled trial. *Am J Prev Med* 2009; 36(2): 96-104.e1.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2008.09.039>.
288. Scherphof CS, van den Eijnden RJ, Engels RC et al. Long-term efficacy of nicotine replacement therapy for smoking cessation in adolescents: a randomized controlled trial. *Drug Alcohol Depend* 2014; 140: 217-220.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.04.007>.
289. Segnan N, Ponti A, Battista RN et al. A randomized trial of smoking cessation interventions in general practice in Italy. *Cancer Causes Control* 1991; 2(4): 239-246.  
<https://dx.doi.org/10.1007/bf00052140>.
290. Shiffman S. Nicotine lozenge efficacy in light smokers. *Drug Alcohol Depend* 2005; 77(3): 311-314. <https://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2004.08.026>.
291. Shiffman S, Di Marino ME, Pillitteri JL. The effectiveness of nicotine patch and nicotine lozenge in very heavy smokers. *J Subst Abuse Treat* 2005; 28(1): 49-55.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jsat.2004.10.006>.
292. Shiffman S, Dresler CM, Hajek P et al. Efficacy of a nicotine lozenge for smoking cessation. *Arch Intern Med* 2002; 162(11): 1267-1276.  
<https://dx.doi.org/10.1001/archinte.162.11.1267>.
293. Coleman T, Cooper S, Thornton JG et al. A randomized trial of nicotine-replacement therapy patches in pregnancy. *N Engl J Med* 2012; 366(9): 808-818.  
<https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1109582>.

294. Cooper S, Lewis S, Thornton JG et al. The SNAP trial: a randomised placebo-controlled trial of nicotine replacement therapy in pregnancy--clinical effectiveness and safety until 2 years after delivery, with economic evaluation. *Health Technol Assess* 2014; 18(54): 1-128. <https://dx.doi.org/10.3310/hta18540>.
295. Cooper S, Taggar J, Lewis S et al. Effect of nicotine patches in pregnancy on infant and maternal outcomes at 2 years: follow-up from the randomised, double-blind, placebo-controlled SNAP trial. *Lancet Respiratory Medicine* 2014; 2(9): 728-737. [https://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600\(14\)70157-2](https://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600(14)70157-2).
296. Mikkelsen KL, Tonnesen P, Norregaard J. Three-year outcome of two- and three-year sustained abstainers from a smoking cessation study with nicotine patches. *Journal of Smoking-Related Disorders* 1994; 5(2): 95-100.
297. Tonnesen P, Norregaard J, Sawe U. Two-year outcome in a smoking cessation trial with a nicotine patch. *Journal of Smoking Related Disorders* 1992; 3: 241-245.
298. Tonnesen P, Norregaard J, Simonsen K et al. A double-blind trial of a 16-hour transdermal nicotine patch in smoking cessation. *N Engl J Med* 1991; 325(5): 311-315. <https://dx.doi.org/10.1056/nejm199108013250503>.
299. Sachs DP, Sawe U, Leischow SJ. Effectiveness of a 16-hour transdermal nicotine patch in a medical practice setting, without intensive group counseling. *Arch Intern Med* 1993; 153(16): 1881-1890.
300. Tonnesen P, Norregaard J, Mikkelsen K et al. A double-blind trial of a nicotine inhaler for smoking cessation. *JAMA* 1993; 269(10): 1268-1271.
301. Hjalmarsen A, Nilsson F, Sjostrom L et al. The nicotine inhaler in smoking cessation. *Arch Intern Med* 1997; 157(15): 1721-1728.
302. Leischow SJ, Nilsson F, Franzon M et al. Efficacy of the nicotine inhaler as an adjunct to smoking cessation. *Am J Health Behav* 1996; 20: 364-371.
303. Schneider NG, Olmstead R, Nilsson F et al. Efficacy of a nicotine inhaler in smoking cessation: a double-blind, placebo-controlled trial. *Addiction* 1996; 91(9): 1293-1306.
304. Tonnesen P, Paoletti P, Gustavsson G et al. Higher dosage nicotine patches increase one-year smoking cessation rates: results from the European CEASE trial. Collaborative European Anti-Smoking Evaluation. *European Respiratory Society. Eur Respir J* 1999; 13(2): 238-246. <https://dx.doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.13b04.x>.
305. Uyar M, Filiz A, Bayram N et al. A randomized trial of smoking cessation. Medication versus motivation. *Saudi Med J* 2007; 28(6): 922-926.

306. Wisborg K, Henriksen TB, Jespersen LB et al. Nicotine patches for pregnant smokers: a randomized controlled study. *Obstet Gynecol* 2000; 96(6): 967-971.  
[https://dx.doi.org/10.1016/s0029-7844\(00\)01071-1](https://dx.doi.org/10.1016/s0029-7844(00)01071-1).
307. Yudkin P, Hey K, Roberts S et al. Abstinence from smoking eight years after participation in randomised controlled trial of nicotine patch. *BMJ* 2003; 327(7405): 28-29.  
<https://dx.doi.org/10.1136/bmj.327.7405.28>.
308. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.  
[https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
309. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nutzenbewertung von Bupropion, Cytisin, Nicotin und Vareniclin zur Tabakentwöhnung bei schwerer Tabakabhängigkeit; Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht [online]. 2023. URL: <https://www.iqwig.de/projekte/a22-34.html>.
310. Scharfenberg G, Benndorf S, Kempe G. Cytisine (Tabex) as a pharmaceutical aid in stopping smoking. *Dtsch Gesundheitsw* 1971; 26(10): 463-465.
311. Pastorino U, Ladisa V, Trussardo S et al. Cytisine Therapy Improved Smoking Cessation in the Randomized Screening and Multiple Intervention on Lung Epidemics Lung Cancer Screening Trial. *J Thorac Oncol* 2022. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2022.07.007>.
312. Courtney RJ, McRobbie H, Tutka P et al. Effect of Cytisine vs Varenicline on Smoking Cessation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; 326(1): 56-64.  
<https://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.7621>.
313. Walker N, Smith B, Barnes J et al. Cytisine versus varenicline for smoking cessation in New Zealand indigenous Maori: a randomized controlled trial. *Addiction* 2021; 116(10): 2847-2858. <https://dx.doi.org/10.1111/add.15489>.
314. Walker N, Howe C, Glover M et al. Cytisine versus nicotine for smoking cessation. *N Engl J Med* 2014; 371(25): 2353-2362. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1407764>.
315. Ahluwalia JS, Harris KJ, Catley D et al. Sustained-release bupropion for smoking cessation in African Americans: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288(4): 468-474.  
<https://dx.doi.org/10.1001/jama.288.4.468>.
316. Aubin HJ, Lebargy F, Berlin I et al. Efficacy of bupropion and predictors of successful outcome in a sample of French smokers: a randomized placebo-controlled trial. *Addiction* 2004; 99(9): 1206-1218. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.2004.00814.x>.
317. Brown RA, Niaura R, Lloyd-Richardson EE et al. Bupropion and cognitive-behavioral treatment for depression in smoking cessation. *Nicotine & Tobacco Research* 2007; 9(7): 721-730. <https://dx.doi.org/10.1080/14622200701416955>.

318. Collins BN, Wileyto EP, Patterson F et al. Gender differences in smoking cessation in a placebo-controlled trial of bupropion with behavioral counseling. *Nicotine & Tobacco Research* 2004; 6(1): 27-37. <https://dx.doi.org/10.1080/14622200310001656830>.
319. National Institutes of Health. Bio-behavioral Lung Cancer Prevention Program [online]. 2017 [Zugriff: 05.06.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00322205>.
320. Dalsgareth OJ, Hansen NC, Soes-Petersen U et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 6-month trial of bupropion hydrochloride sustained-release tablets as an aid to smoking cessation in hospital employees. *Nicotine & Tobacco Research* 2004; 6(1): 55-61. <https://dx.doi.org/10.1080/14622200310001656867>.
321. Fossati R, Apolone G, Negri E et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of bupropion for smoking cessation in primary care. *Arch Intern Med* 2007; 167(16): 1791-1797. <https://dx.doi.org/10.1001/archinte.167.16.1791>.
322. George TP, Vessicchio JC, Termine A et al. A placebo controlled trial of bupropion for smoking cessation in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2002; 52(1): 53-61. [https://dx.doi.org/10.1016/s0006-3223\(02\)01339-2](https://dx.doi.org/10.1016/s0006-3223(02)01339-2).
323. Gonzales DH, Nides MA, Ferry LH et al. Bupropion SR as an aid to smoking cessation in smokers treated previously with bupropion: a randomized placebo-controlled study. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69(6): 438-444. <https://dx.doi.org/10.1067/mcp.2001.115750>.
324. Haggstram FM, Chatkin JM, Sussenbach-Vaz E et al. A controlled trial of nortriptyline, sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: preliminary results. *Pulm Pharmacol Ther* 2006; 19(3): 205-209. <https://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2005.05.003>.
325. Hall SM, Humfleet GL, Reus VI et al. Psychological intervention and antidepressant treatment in smoking cessation. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59(10): 930-936. <https://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.59.10.930>.
326. Holt S, Timu-Parata C, Ryder-Lewis S et al. Efficacy of bupropion in the indigenous Maori population in New Zealand. *Thorax* 2005; 60(2): 120-123. <https://dx.doi.org/10.1136/thx.2004.030239>.
327. Hurt RD, Sachs DP, Glover ED et al. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 1997; 337(17): 1195-1202. <https://dx.doi.org/10.1056/nejm199710233371703>.
328. McCarthy DE, Piasecki TM, Lawrence DL et al. A randomized controlled clinical trial of bupropion SR and individual smoking cessation counseling. *Nicotine & Tobacco Research* 2008; 10(4): 717-729. <https://dx.doi.org/10.1080/14622200801968343>.
329. University of Wisconsin. Bupropion SR Plus Counseling for Smoking Cessation [online]. 2016 [Zugriff: 07.06.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01621009>.



330. Nides M, Oncken C, Gonzales D et al. Smoking cessation with varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist: results from a 7-week, randomized, placebo- and bupropion-controlled trial with 1-year follow-up. *Arch Intern Med* 2006; 166(15): 1561-1568. <https://dx.doi.org/10.1001/archinte.166.15.1561>.
331. Patterson F, Schnoll RA, Wileyto EP et al. Toward personalized therapy for smoking cessation: a randomized placebo-controlled trial of bupropion. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84(3): 320-325. <https://dx.doi.org/10.1038/clpt.2008.57>.
332. Piper ME, Federman EB, McCarthy DE et al. Efficacy of bupropion alone and in combination with nicotine gum. *Nicotine & Tobacco Research* 2007; 9(9): 947-954. <https://dx.doi.org/10.1080/14622200701540820>.
333. University of Wisconsin. Bupropion Alone or Combined With Nicotine Gum [online]. 2016 [Zugriff: 07.06.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01621022>.
334. Planer D, Lev I, Elitzur Y et al. Bupropion for smoking cessation in patients with acute coronary syndrome. *Arch Intern Med* 2011; 171(12): 1055-1060. <https://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2011.72>.
335. Rigotti NA, Thorndike AN, Regan S et al. Bupropion for smokers hospitalized with acute cardiovascular disease. *Am J Med* 2006; 119(12): 1080-1087. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.04.024>.
336. Thorndike AN, Regan S, McKool K et al. Depressive symptoms and smoking cessation after hospitalization for cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2008; 168(2): 186-191. <https://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2007.60>.
337. Massachusetts General Hospital. Bupropion for Hospitalized Smokers With Acute Cardiovascular Disease [online]. 2005 [Zugriff: 05.06.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00181818>.
338. Rovina N, Nikoloutsou I, Katsani G et al. Effectiveness of pharmacotherapy and behavioral interventions for smoking cessation in actual clinical practice. *Ther Adv Respir Dis* 2009; 3(6): 279-287. <https://dx.doi.org/10.1177/1753465809350653>.
339. Siddiqi K, Khan A, Ahmad M et al. Action to stop smoking in suspected tuberculosis (ASSIST) in Pakistan: a cluster randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2013; 158(9): 667-675. <https://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-158-9-201305070-00006>.
340. Simon JA, Duncan C, Huggins J et al. Sustained-release bupropion for hospital-based smoking cessation: a randomized trial. *Nicotine & Tobacco Research* 2009; 11(6): 663-669. <https://dx.doi.org/10.1093/ntr/ntp047>.
341. Tashkin D, Kanner R, Bailey W et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2001; 357(9268): 1571-1575. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)04724-3](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(00)04724-3).

342. Tonnesen P, Tonstad S, Hjalmarson A et al. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, 1-year study of bupropion SR for smoking cessation. *J Intern Med* 2003; 254(2): 184-192. <https://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2796.2003.01185.x>.
343. Tonstad S, Farsang C, Klaene G et al. Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicentre, randomised study. *Eur Heart J* 2003; 24(10): 946-955. [https://dx.doi.org/10.1016/s0195-668x\(03\)00003-4](https://dx.doi.org/10.1016/s0195-668x(03)00003-4).
344. Van Schayck CP, Kaper J, Wagena EJ et al. The cost-effectiveness of antidepressants for smoking cessation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. *Addiction* 2009; 104(12): 2110-2117. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.2009.02723.x>.
345. Zellweger JP, Boelcskei PL, Carrozzi L et al. Bupropion SR vs placebo for smoking cessation in health care professionals. *Am J Health Behav* 2005; 29(3): 240-249. <https://dx.doi.org/10.5993/ajhb.29.3.5>.
346. Eisenberg MJ, Grandi SM, Gervais A et al. Bupropion for smoking cessation in patients hospitalized with acute myocardial infarction: a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(5): 524-532. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.08.1030>.
347. Zhang DD, Eisenberg MJ, Grandi SM et al. Bupropion, smoking cessation, and health-related quality of life following an acute myocardial infarction. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2014; 21(3): e346-356.
348. Eisenberg M. Zyban as an Effective Smoking Cessation Aid for Patients Following an Acute Coronary Syndrome: The ZESCA Trial [online]. 2015 [Zugriff: 05.06.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00689611>.
349. Sir Mortimer B. Davis Jewish General Hospital. Zyban as an effective smoking cessation aid for patients following acute coronary syndrome (ACS): a randomised controlled trial [online]. 2019 [Zugriff: 05.06.2023]. URL: <https://doi.org/10.1186/ISRCTN75356261>.
350. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.
351. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.2; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies* [online]. 2021 [Zugriff: 27.05.2021]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/version-6.1/chapter-4-tech-suppl>.

## A6 Studienlisten

### A6.1 Liste der identifizierten systematischen Übersichten

1. Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH et al. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (5): CD006103. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006103.pub7>.
2. Claire R, Chamberlain C, Davey MA et al. Pharmacological interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 3: CD010078. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010078.pub3>.
3. Fanshawe TR, Halliwell W, Lindson N et al. Tobacco cessation interventions for young people. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 11: CD003289. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003289.pub6>.
4. Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W et al. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 5: CD000146. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000146.pub5>.
5. Howes S, Hartmann-Boyce J, Livingstone-Banks J et al. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 4: CD000031. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000031.pub5>.
6. Mersha AG, Eftekhari P, Bovill M et al. Evaluating level of adherence to nicotine replacement therapy and its impact on smoking cessation: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Public Health* 2021; 79(1): 26. <https://dx.doi.org/10.1186/s13690-021-00550-2>.
7. Mishra A, Maiti R, Mishra BR et al. Comparative efficacy and safety of pharmacological interventions for smoking cessation in healthy adults: A network meta-analysis. *Pharmacol Res* 2021; 166: 105478. <https://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105478>.
8. Selph S, Patnode C, Bailey SR et al. Primary Care-Relevant Interventions for Tobacco and Nicotine Use Prevention and Cessation in Children and Adolescents: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2020; 323(16): 1599-1608. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.3332>.
9. Selph S, Patnode CD, Bailey SR et al. Primary Care Interventions for Prevention and Cessation of Tobacco Use in Children and Adolescents: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force [online]. 2020. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556871>.
10. Thomas KH, Dalili MN, Lopez-Lopez JA et al. Smoking cessation medicines and e-cigarettes: a systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2021; 25(59): 1-224. <https://dx.doi.org/10.3310/hta25590>.

11. Thomas KH, Dalili MN, Lopez-Lopez JA et al. Comparative clinical effectiveness and safety of tobacco cessation pharmacotherapies and electronic cigarettes: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Addiction* 2022; 117(4): 861-876. <https://dx.doi.org/10.1111/add.15675>.

12. Zakiyah N, Purwadi FV, Insani WN et al. Effectiveness and Safety Profile of Alternative Tobacco and Nicotine Products for Smoking Reduction and Cessation: A Systematic Review. *J Multidiscip Healthc* 2021; 14: 1955-1975. <https://dx.doi.org/10.2147/jmdh.S319727>.

## **A6.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche**

### **Nicht E1**

1. Crouser ED, Smith RM, Culver DA et al. A Pilot Randomized Trial of Transdermal Nicotine for Pulmonary Sarcoidosis. *Chest* 2021; 160(4): 1340-1349. <https://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2021.05.031>.

2. Dogar O, Zahid R, Mansoor S et al. Varenicline versus placebo for waterpipe smoking cessation: a double-blind randomized controlled trial. *Addiction* 2018; 113(12): 2290-2299. <https://dx.doi.org/10.1111/add.14430>.

### **Nicht E2**

1. Aveyard P, Lindson N, Tearne S et al. Nicotine preloading for smoking cessation: the Preloading RCT. *Health Technol Assess* 2018; 22(41): 1-84. <https://dx.doi.org/10.3310/hta22410>.

2. Buchkremer G, Bents H, Minneker E et al. [Long-term effects of a combination of transdermal nicotine administration with behavior therapy for smoking cessation]. *Nervenarzt* 1988; 59(8): 488-490.

3. Carpenter MJ, Hughes JR, Gray KM et al. Nicotine therapy sampling to induce quit attempts among smokers unmotivated to quit: a randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 2011; 171(21): 1901-1907. <https://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2011.492>.

4. Carpenter MJ, Wahlquist AE, Dahne J et al. Nicotine replacement therapy sampling for smoking cessation within primary care: results from a pragmatic cluster randomized clinical trial. *Addiction* 2020; 115(7): 1358-1367. <https://dx.doi.org/10.1111/add.14953>.

5. Cunningham JA, Kushnir V, Selby P et al. Effect of Mailing Nicotine Patches on Tobacco Cessation Among Adult Smokers: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2016; 176(2): 184-190. <https://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.7792>.

6. Cunningham JA, Kushnir V, Selby P et al. Five-Year Follow-up of a Randomized Clinical Trial Testing Mailed Nicotine Patches to Promote Tobacco Cessation. *JAMA Intern Med* 2020; 180(5): 792-793. <https://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0001>.

7. Daughton DM, Heatley SA, Prendergast JJ et al. Effect of transdermal nicotine delivery as an adjunct to low-intervention smoking cessation therapy. A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 1991; 151(4): 749-752.
8. Ferguson J, Docherty G, Bauld L et al. Effect of offering different levels of support and free nicotine replacement therapy via an English national telephone quitline: randomised controlled trial. *BMJ* 2012; 344: e1696. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.e1696>.
9. Fraser D, Kobinsky K, Smith SS et al. Five population-based interventions for smoking cessation: a MOST trial. *Transl Behav Med* 2014; 4(4): 382-390. <https://dx.doi.org/10.1007/s13142-014-0278-8>.
10. Glavas D, Rumboldt M, Rumboldt Z. Smoking cessation with nicotine replacement therapy among health care workers: randomized double-blind study. *Croat Med J* 2003; 44(2): 219-224.
11. Graham AL, Papandonatos GD, Cha S et al. Improving Adherence to Smoking Cessation Treatment: Smoking Outcomes in a Web-based Randomized Trial. *Ann Behav Med* 2018; 52(4): 331-341. <https://dx.doi.org/10.1093/abm/kax023>.
12. Hanson K, Zylla E, Allen S et al. Cigarette reduction: an intervention for adolescent smokers. *Drug Alcohol Depend* 2008; 95(1-2): 164-168. <https://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2007.12.002>.
13. Hasan FM, Zagarins SE, Pischke KM et al. Hypnotherapy is more effective than nicotine replacement therapy for smoking cessation: results of a randomized controlled trial. *Complement Ther Med* 2014; 22(1): 1-8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ctim.2013.12.012>.
14. Hatsukami DK, Rennard S, Patel MK et al. Effects of sustained-release bupropion among persons interested in reducing but not quitting smoking. *Am J Med* 2004; 116(3): 151-157. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2003.07.018>.
15. Hays JT, Croghan IT, Schroeder DR et al. Over-the-counter nicotine patch therapy for smoking cessation: Results from randomized, double-blind, placebo-controlled, and open label trials. *Am J Public Health* 1999; 89(11): 1701-1707. <https://dx.doi.org/10.2105/aiph.89.11.1701>.
16. Heydari G, Talischi F, Batmanghelidj E et al. Dual addictions, parallel treatments: Nicotine replacement therapy for patients receiving methadone treatment in the Islamic Republic of Iran. *Eastern Mediterranean Health Journal* 2013; 19(SUPPL 3): S25-S31.
17. Killen JD, Maccoby N, Taylor CB. Nicotine gum and self-regulation training in smoking relapse prevention. *Behav Ther* 1984; 15(3): 234-248.
18. Kornitzer M, Boutsen M, Dramaix M et al. Combined use of nicotine patch and gum in smoking cessation: a placebo-controlled clinical trial. *Prev Med* 1995; 24(1): 41-47. <https://dx.doi.org/10.1006/pmed.1995.1006>.

19. Levine MD, Perkins KA, Kalarchian MA et al. Bupropion and cognitive behavioral therapy for weight-concerned women smokers. *Arch Intern Med* 2010; 170(6): 543-550.  
<https://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2010.33>.
20. Lewis SF, Piasecki TM, Fiore MC et al. Transdermal nicotine replacement for hospitalized patients: a randomized clinical trial. *Prev Med* 1998; 27(2): 296-303.  
<https://dx.doi.org/10.1006/pmed.1998.0266>.
21. Minneker E, Buchkremer G, Bents H. Predictors of successful smoking cessation. [German]. *Suchtgefahren* 1989; 35(2): 91-102.
22. Molyneux A, Lewis S, Leivers U et al. Clinical trial comparing nicotine replacement therapy (NRT) plus brief counselling, brief counselling alone, and minimal intervention on smoking cessation in hospital inpatients. *Thorax* 2003; 58(6): 484-488.  
<https://dx.doi.org/10.1136/thorax.58.6.484>.
23. Ockene JK, Kristeller J, Goldberg R et al. Increasing the efficacy of physician-delivered smoking interventions: a randomized clinical trial. *J Gen Intern Med* 1991; 6(1): 1-8.  
<https://dx.doi.org/10.1007/bf02599381>.
24. Pastorino U, Ladisa V, Trussardo S et al. Cytisine Therapy Improved Smoking Cessation in the Randomized Screening and Multiple Intervention on Lung Epidemics Lung Cancer Screening Trial. *J Thorac Oncol* 2022. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jtho.2022.07.007>.
25. Russell MA, Stapleton JA, Feyerabend C et al. Targeting heavy smokers in general practice: randomised controlled trial of transdermal nicotine patches. *BMJ* 1993; 306(6888): 1308-1312. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.306.6888.1308>.
26. Sharma SK, Mohan A, Singh AD et al. Impact of nicotine replacement therapy as an adjunct to anti-tuberculosis treatment and behaviour change counselling in newly diagnosed pulmonary tuberculosis patients: an open-label, randomised controlled trial. *Sci Rep* 2018; 8(1): 8828. <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-26990-5>.
27. Stapleton JA, Russell MA, Feyerabend C et al. Dose effects and predictors of outcome in a randomized trial of transdermal nicotine patches in general practice. *Addiction* 1995; 90(1): 31-42. <https://dx.doi.org/10.1046/j.1360-0443.1995.901316.x>.
28. Velicer WF, Friedman RH, Fava JL et al. Evaluating nicotine replacement therapy and stage-based therapies in a population-based effectiveness trial. *J Consult Clin Psychol* 2006; 74(6): 1162-1172. <https://dx.doi.org/10.1037/0022-006x.74.6.1162>.
29. Ward KD, Asfar T, Al Ali R et al. Randomized trial of the effectiveness of combined behavioral/pharmacological smoking cessation treatment in Syrian primary care clinics. *Addiction* 2013; 108(2): 394-403. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.2012.04048.x>.
30. Westman EC, Levin ED, Rose JE. The nicotine patch in smoking cessation. A randomized trial with telephone counseling. *Arch Intern Med* 1993; 153(16): 1917-1923.

31. Williams KE, Reeves KR, Billing CB Jr et al. A double-blind study evaluating the long-term safety of varenicline for smoking cessation. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(4): 793-801. <https://dx.doi.org/10.1185/030079907x182185>.
32. Zarghami M, Taghizadeh F, Sharifpour A et al. Efficacy of Smoking Cessation on Stress, Anxiety, and Depression in Smokers with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Addiction & Health* 2018; 10(3): 137-147. <https://dx.doi.org/10.22122/ahj.v10i3.600>.
33. Zarghami M, Taghizadeh F, Sharifpour A et al. Efficacy of guided self-change for smoking cessation in chronic obstructive pulmonary disease patients: A randomized controlled clinical trial. *Tob Induc Dis* 2019; 17: 90. <https://dx.doi.org/10.18332/tid/114227>.

### **Nicht E3**

1. Extended-duration transdermal nicotine therapy increases abstinence from tobacco. *Australas J Pharm* 2010; 91(1083): 87.
2. Abelin T, Ehram R, Buhler-Reichert A et al. Effectiveness of a transdermal nicotine system in smoking cessation studies. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1989; 11(3): 205-214.
3. Ahluwalia JS, McNagny SE, Clark WS. Smoking cessation among inner-city African Americans using the nicotine transdermal patch. *J Gen Intern Med* 1998; 13(1): 1-8. <https://dx.doi.org/10.1046/j.1525-1497.1998.00001.x>.
4. Anderson CM, Cummins SE, Kohatsu ND et al. Incentives and Patches for Medicaid Smokers: An RCT. *Am J Prev Med* 2018; 55(6 Suppl 2): S138-S147. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2018.07.015>.
5. Andrews JO, Felton G, Ellen Wewers M et al. The effect of a multi-component smoking cessation intervention in African American women residing in public housing. *Res Nurs Health* 2007; 30(1): 45-60. <https://dx.doi.org/10.1002/nur.20174>.
6. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005; 142(4): 233-239. <https://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-142-4-200502150-00005>.
7. Aryanpur M, Hosseini M, Masjedi MR et al. A randomized controlled trial of smoking cessation methods in patients newly-diagnosed with pulmonary tuberculosis. *BMC Infect Dis* 2016; 16: 369. <https://dx.doi.org/10.1186/s12879-016-1727-4>.
8. Batra A, Collins SE, Schroter M et al. A cluster-randomized effectiveness trial of smoking cessation modified for at-risk smoker subgroups. *J Subst Abuse Treat* 2010; 38(2): 128-140. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jsat.2009.08.003>.

9. Bjurlin MA, Cohn MR, Kim DY et al. Brief smoking cessation intervention: a prospective trial in the urology setting. *J Urol* 2013; 189(5): 1843-1849. <https://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2012.11.075>.
10. Brantmark B, Ohlin P, Westling H. Nicotine-containing chewing gum as an anti-smoking aid. *Psychopharmacologia* 1973; 31(3): 191-200. <https://dx.doi.org/10.1007/bf00422509>.
11. Brody AL, Zorick T, Hubert R et al. Combination Extended Smoking Cessation Treatment Plus Home Visits for Smokers With Schizophrenia: A Randomized Controlled Trial. *Nicotine Tob Res* 2017; 19(1): 68-76. <https://dx.doi.org/10.1093/ntr/ntw190>.
12. Carpenter MJ, Hughes JR, Solomon LJ et al. Both smoking reduction with nicotine replacement therapy and motivational advice increase future cessation among smokers unmotivated to quit. *J Consult Clin Psychol* 2004; 72(3): 371-381. <https://dx.doi.org/10.1037/0022-006x.72.3.371>.
13. Clavel F, Benhamou S, Company-Huertas A et al. Helping people to stop smoking: randomised comparison of groups being treated with acupuncture and nicotine gum with control group. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 291(6508): 1538-1539. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.291.6508.1538>.
14. Clavel-Chapelon F, Paoletti C, Benhamou S. Smoking cessation rates 4 years after treatment by nicotine gum and acupuncture. *Prev Med* 1997; 26(1): 25-28. <https://dx.doi.org/10.1006/pmed.1996.9997>.
15. Cook JW, Collins LM, Fiore MC et al. Comparative effectiveness of motivation phase intervention components for use with smokers unwilling to quit: a factorial screening experiment. *Addiction* 2016; 111(1): 117-128. <https://dx.doi.org/10.1111/add.13161>.
16. Cropsey K, Eldridge G, Weaver M et al. Smoking cessation intervention for female prisoners: addressing an urgent public health need. *Am J Public Health* 2008; 98(10): 1894-1901. <https://dx.doi.org/10.2105/aiph.2007.128207>.
17. Dale LC, Hurt RD, Offord KP et al. High-dose nicotine patch therapy. Percentage of replacement and smoking cessation. *JAMA* 1995; 274(17): 1353-1358.
18. Dennis PA, Kimbrel NA, Dedert EA et al. Supplemental nicotine preloading for smoking cessation in posttraumatic stress disorder: Results from a randomized controlled trial. *Addict Behav* 2016; 59: 24-29. <https://dx.doi.org/10.1016/j.addbeh.2016.03.004>.
19. Dignan MB, Jones K, Burhansstipanov L et al. A randomized trial to reduce smoking among American Indians in South Dakota: The walking forward study. *Contemp Clin Trials* 2019; 81: 28-33. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cct.2019.04.007>.
20. Durcan MJ, Deener G, White J et al. The effect of bupropion sustained-release on cigarette craving after smoking cessation. *Clin Ther* 2002; 24(4): 540-551. [https://dx.doi.org/10.1016/s0149-2918\(02\)85130-x](https://dx.doi.org/10.1016/s0149-2918(02)85130-x).



21. Ehksam RE, Buhler A, Muller P et al. [Weaning of young smokers using a transdermal nicotine patch]. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1991; 80(7): 145-150.
22. Ehksam RE, Buhler A, Muller P et al. Transdermal nicotine as an aid towards abstinence in young smokers. [German]. *Schweizerische Rundschau für Medizin/Praxis* 1991; 80(7): 145-150.
23. Ellerbeck EF, Nollen N, Hutcheson TD et al. Effect of Long-term Nicotine Replacement Therapy vs Standard Smoking Cessation for Smokers With Chronic Lung Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open* 2018; 1(5): e181843.  
<https://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.1843>.
24. Fu SS, van Ryn M, Nelson D et al. Proactive tobacco treatment offering free nicotine replacement therapy and telephone counselling for socioeconomically disadvantaged smokers: a randomised clinical trial. *Thorax* 2016; 71(5): 446-453.  
<https://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207904>.
25. Glover ED, Sachs DPL, Stitzer ML et al. Smoking cessation in highly dependent smokers with 4 mg nicotine polacrilex. *Am J Health Behav* 1996; 20: 319-332.
26. Gordon JS, Andrews JA, Albert DA et al. Tobacco cessation via public dental clinics: results of a randomized trial. *Am J Public Health* 2010; 100(7): 1307-1312.  
<https://dx.doi.org/10.2105/aiph.2009.181214>.
27. Gould GS, Bovill M, Pollock L et al. Feasibility and acceptability of Indigenous Counselling and Nicotine (ICAN) QUIT in Pregnancy multicomponent implementation intervention and study design for Australian Indigenous pregnant women: A pilot cluster randomised step-wedge trial. *Addict Behav* 2019; 90: 176-190.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.addbeh.2018.10.036>.
28. Haas JS, Linder JA, Park ER et al. Proactive tobacco cessation outreach to smokers of low socioeconomic status: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015; 175(2): 218-226.  
<https://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.6674>.
29. Hebert JR, Kristeller J, Ockene JK et al. Patient characteristics and the effect of three physician-delivered smoking interventions. *Prev Med* 1992; 21(5): 557-573.  
[https://dx.doi.org/10.1016/0091-7435\(92\)90064-o](https://dx.doi.org/10.1016/0091-7435(92)90064-o).
30. Herrera N, Franco R, Herrera L et al. Nicotine gum, 2 and 4 mg, for nicotine dependence. A double-blind placebo-controlled trial within a behavior modification support program. *Chest* 1995; 108(2): 447-451. <https://dx.doi.org/10.1378/chest.108.2.447>.
31. Hilberink SR, Jacobs JE, Breteler MH et al. General practice counseling for patients with chronic obstructive pulmonary disease to quit smoking: impact after 1 year of two complex interventions. *Patient Educ Couns* 2011; 83(1): 120-124.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.pec.2010.04.009>.

32. Hughes J, Lindgren P, Connett J et al. Smoking reduction in the Lung Health Study. *Nicotine Tob Res* 2004; 6(2): 275-280. <https://dx.doi.org/10.1080/14622200410001676297>.
33. Hurt RD, Wolter TD, Rigotti N et al. Bupropion for pharmacologic relapse prevention to smoking: predictors of outcome. *Addict Behav* 2002; 27(4): 493-507. [https://dx.doi.org/10.1016/s0306-4603\(01\)00188-5](https://dx.doi.org/10.1016/s0306-4603(01)00188-5).
34. Japuntich SJ, Hammett PJ, Rogers ES et al. Effectiveness of Proactive Tobacco Cessation Treatment Outreach Among Smokers With Serious Mental Illness. *Nicotine Tob Res* 2020; 22(9): 1433-1438. <https://dx.doi.org/10.1093/ntr/ntaa013>.
35. Joseph AM, Hecht SS, Murphy SE et al. Smoking reduction fails to improve clinical and biological markers of cardiac disease: a randomized controlled trial. *Nicotine Tob Res* 2008; 10(3): 471-481. <https://dx.doi.org/10.1080/14622200801901948>.
36. Kanner RE, Connett JE, Williams DE et al. Effects of randomized assignment to a smoking cessation intervention and changes in smoking habits on respiratory symptoms in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease: the Lung Health Study. *Am J Med* 1999; 106(4): 410-416. [https://dx.doi.org/10.1016/s0002-9343\(99\)00056-x](https://dx.doi.org/10.1016/s0002-9343(99)00056-x).
37. Kranzler HR, Washio Y, Zindel LR et al. Placebo-controlled trial of bupropion for smoking cessation in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2021; 3(6): 100315. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajogmf.2021.100315>.
38. Lam TH, Chan SSC, Abdullah ASM et al. Smoking reduction intervention for smokers not willing to quit smoking: A randomised controlled trial. *Hong Kong Med J* 2012; 18(4 Supplement 3): S4-S8.
39. Luk TT, Lam TH, Leung WC et al. Brief Advice, Nicotine Replacement Therapy Sampling, and Active Referral for Expectant Fathers Who Smoke Cigarettes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2021; 181(8): 1081-1089. <https://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.2757>.
40. Metse AP, Wiggers J, Wye P et al. Efficacy of a universal smoking cessation intervention initiated in inpatient psychiatry and continued post-discharge: A randomised controlled trial. *Aust N Z J Psychiatry* 2017; 51(4): 366-381. <https://dx.doi.org/10.1177/0004867417692424>.
41. Minue-Lorenzo C, Olano-Espinosa E, Del Cura-Gonzalez I et al. Subsidized pharmacological treatment for smoking cessation by the Spanish public health system: A randomized, pragmatic, clinical trial by clusters. *Tob Induc Dis* 2019; 17(September): 64. <https://dx.doi.org/10.18332/tid/111368>.
42. Munafo MR, Johnstone EC, Wileyto EP et al. Lack of association of 5-HTTLPR genotype with smoking cessation in a nicotine replacement therapy randomized trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(2): 398-400. <https://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.Epi-05-0648>.

43. Nagle AL, Hensley MJ, Schofield MJ et al. A randomised controlled trial to evaluate the efficacy of a nurse-provided intervention for hospitalised smokers. *Aust N Z J Public Health* 2005; 29(3): 285-291. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1467-842x.2005.tb00770.x>.
44. Nicki RM, Remington RE, MacDonald GA. Self-efficacy, nicotine-fading/self-monitoring and cigarette-smoking behaviour. *Behav Res Ther* 1984; 22(5): 477-485. [https://dx.doi.org/10.1016/0005-7967\(84\)90051-2](https://dx.doi.org/10.1016/0005-7967(84)90051-2).
45. Okuyemi KS, James AS, Mayo MS et al. Pathways to health: a cluster randomized trial of nicotine gum and motivational interviewing for smoking cessation in low-income housing. *Health Educ Behav* 2007; 34(1): 43-54. <https://dx.doi.org/10.1177/1090198106288046>.
46. Prochaska JJ, Hall SE, Delucchi K et al. Efficacy of initiating tobacco dependence treatment in inpatient psychiatry: a randomized controlled trial. *Am J Public Health* 2014; 104(8): 1557-1565. <https://dx.doi.org/10.2105/ajph.2013.301403>.
47. Ratner PA, Johnson JL, Richardson CG et al. Efficacy of a smoking-cessation intervention for elective-surgical patients. *Res Nurs Health* 2004; 27(3): 148-161. <https://dx.doi.org/10.1002/nur.20017>.
48. Reid MS, Fallon B, Sonne S et al. Smoking cessation treatment in community-based substance abuse rehabilitation programs. *J Subst Abuse Treat* 2008; 35(1): 68-77. <https://dx.doi.org/10.1016/j.isat.2007.08.010>.
49. Richmond RL, Kehoe L. Ten-year survival outcome of the nicotine transdermal patch with cognitive behavioural therapy. *Aust N Z J Public Health* 2007; 31(3): 282-285. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1467-842x.2007.00062.x>.
50. Rigotti NA, Gonzales D, Dale LC et al. A randomized controlled trial of adding the nicotine patch to rimonabant for smoking cessation: efficacy, safety and weight gain. *Addiction* 2009; 104(2): 266-276. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.2008.02454.x>.
51. Russell MA, Wilson C, Feyerabend C et al. Effect of nicotine chewing gum on smoking behaviour and as an aid to cigarette withdrawal. *Br Med J* 1976; 2(6032): 391-393. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.2.6032.391>.
52. Sadr Azodi O, Lindstrom D, Adami J et al. The efficacy of a smoking cessation programme in patients undergoing elective surgery: a randomised clinical trial. *Anaesthesia* 2009; 64(3): 259-265. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2044.2008.05758.x>.
53. Salize HJ, Merkel S, Reinhard I et al. Cost-effective primary care-based strategies to improve smoking cessation: more value for money. *Arch Intern Med* 2009; 169(3): 230-235; discussion 235-236. <https://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2008.556>.
54. Schlam TR, Cook JW, Baker TB et al. Can we increase smokers' adherence to nicotine replacement therapy and does this help them quit? *Psychopharmacology (Berl)* 2018; 235(7): 2065-2075. <https://dx.doi.org/10.1007/s00213-018-4903-y>.

55. Sharifirad GR, Eslami AA, Charkazi A et al. The effect of individual counseling, line follow-up, and free nicotine replacement therapy on smoking cessation in the samples of Iranian smokers: Examination of transtheoretical model. *J Res Med Sci* 2012; 17(12): 1128-1136.
56. Shiffman S, Paty JA, Rohay JM et al. The efficacy of computer-tailored smoking cessation material as a supplement to nicotine polacrilex gum therapy. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1675-1681.
57. Smaily H, Khalaf M, Melkane AE et al. Smoking cessation intervention for patients with head and neck cancer: A prospective randomized controlled trial. *Am J Otolaryngol* 2021; 42(1): 102832. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102832>.
58. Sonderskov J, Olsen J, Sabroe S et al. Nicotine patches in smoking cessation: a randomized trial among over-the-counter customers in Denmark. *Am J Epidemiol* 1997; 145(4): 309-318. <https://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009107>.
59. Taylor CB, Miller NH, Herman S et al. A nurse-managed smoking cessation program for hospitalized smokers. *Am J Public Health* 1996; 86(11): 1557-1560. <https://dx.doi.org/10.2105/ajph.86.11.1557>.
60. Tonnesen P, Fryd V, Hansen M et al. Effect of nicotine chewing gum in combination with group counseling on the cessation of smoking. *N Engl J Med* 1988; 318(1): 15-18. <https://dx.doi.org/10.1056/nejm198801073180104>.
61. Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P et al. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296(1): 64-71. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.296.1.64>.
62. Tuisku A, Salmela M, Nieminen P et al. Varenicline and Nicotine Patch Therapies in Young Adults Motivated to Quit Smoking: A Randomized, Placebo-controlled, Prospective Study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2016; 119(1): 78-84. <https://dx.doi.org/10.1111/bcpt.12548>.
63. Wakefield M, Olver I, Whitford H et al. Motivational interviewing as a smoking cessation intervention for patients with cancer: randomized controlled trial. *Nurs Res* 2004; 53(6): 396-405. <https://dx.doi.org/10.1097/00006199-200411000-00008>.
64. West RJ, Jarvis MJ, Russell MA et al. Effect of nicotine replacement on the cigarette withdrawal syndrome. *Br J Addict* 1984; 79(2): 215-219. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.1984.tb00265.x>.
65. Wilson DM, Taylor DW, Gilbert JR et al. A randomized trial of a family physician intervention for smoking cessation. *JAMA* 1988; 260(11): 1570-1574.

#### **Nicht E4**

1. Allen AM, Kleppinger A, Lando H et al. Effect of nicotine patch on energy intake and weight gain in postmenopausal women during smoking cessation. *Eat Behav* 2013; 14(4): 420-423. <https://dx.doi.org/10.1016/j.eatbeh.2013.07.007>.
2. Correa JB, Lawrence D, McKenna BS et al. Psychiatric Comorbidity and Multimorbidity in the EAGLES Trial: Descriptive Correlates and Associations With Neuropsychiatric Adverse Events, Treatment Adherence, and Smoking Cessation. *Nicotine Tob Res* 2021; 23(10): 1646-1655. <https://dx.doi.org/10.1093/ntr/ntab056>.
3. Dale LC, Schroeder DR, Wolter TD et al. Weight change after smoking cessation using variable doses of transdermal nicotine replacement. *J Gen Intern Med* 1998; 13(1): 9-15. <https://dx.doi.org/10.1046/j.1525-1497.1998.00002.x>.
4. Doran N, Dubrava S, Anthenelli RM. Effects of Varenicline, Depressive Symptoms, and Region of Enrollment on Smoking Cessation in Depressed Smokers. *Nicotine Tob Res* 2019; 21(2): 156-162. <https://dx.doi.org/10.1093/ntr/nty033>.
5. Engle JL, Mermelstein R, Baker TB et al. Effects of motivation phase intervention components on quit attempts in smokers unwilling to quit: A factorial experiment. *Drug Alcohol Depend* 2019; 197: 149-157. <https://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2019.01.011>.
6. Levine MD, Cheng Y, Kalarchian MA et al. Dietary intake after smoking cessation among weight-concerned women smokers. *Psychol Addict Behav* 2012; 26(4): 969-973. <https://dx.doi.org/10.1037/a0028948>.
7. Piper ME, Vasilenko SA, Cook JW et al. What a difference a day makes: differences in initial abstinence response during a smoking cessation attempt. *Addiction* 2017; 112(2): 330-339. <https://dx.doi.org/10.1111/add.13613>.
8. Thomas GAO, Rhodes J, Mani V et al. Transdermal nicotine as maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1995; 332(15): 988-992. <https://dx.doi.org/10.1056/nejm199504133321503>.

#### **Nicht E5**

1. Bupropion (Zyban) for smoking cessation. *Med Lett Drugs Ther* 1997; 39(1007): 77-78.
2. Bupropion to aid smoking cessation. *Drug Ther Bull* 2000; 38(10): 73-75. <https://dx.doi.org/10.1136/dtb.2000.381073>.
3. Nortriptyline and NRT for smoking cessation. *Australas J Pharm* 2009; 90(1): 74-75.
4. Baddeley GM, Schomer HH, Albrecht CF. Nicotine gum and psychological support in smoking cessation. A pilot study in South Africa. *S Afr Med J* 1988; 73(7): 409-411.

5. Basler H, Brinkmeier U, Buser K. Nicotine gum assisted group therapy in smokers with an increased risk of coronary disease-evaluation in a primary care setting format. *Health Educ Res* 1992; 7: 87-95.
6. Berrios-Colon E. Smoking-cessation options for adolescents. *US Pharmacist* 2008; 33(7).
7. Best D. Bupropion assists with tobacco cessation in adolescents but relapse is high. *J Pediatr* 2008; 152(5): 738-739. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.02.021>.
8. Blondal T. Controlled trial of nicotine polacrilex gum with supportive measures. *Arch Intern Med* 1989; 149(8): 1818-1821. <https://dx.doi.org/10.1001/archinte.1989.00390080080018>.
9. Blum A. Nicotine chewing gum and the medicalization of smoking. *Ann Intern Med* 1984; 101(1): 121-123. <https://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-101-1-121>.
10. Buchkremer G, Minneker E. Efficiency of multimodal smoking cessation therapy combining transdermal nicotine substitution with behavioral therapy. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1989; 11: 215-218.
11. Cahill K, Stead L, Lancaster T. A preliminary benefit-risk assessment of varenicline in smoking cessation. *Drug Saf* 2009; 32(2): 119-135. <https://dx.doi.org/10.2165/00002018-200932020-00005>.
12. Campbell IA, Lyons E, Prescott RJ. Stopping smoking. Do nicotine chewing-gum and postal encouragement add to doctors' advice. *Practitioner* 1987; 231(1423): 114-117.
13. Cather C, Hoepfner S, Pachas G et al. Improved Depressive Symptoms in Adults with Schizophrenia During a Smoking Cessation Attempt with Varenicline and Behavioral Therapy. *J Dual Diagn* 2017; 1-11. <https://dx.doi.org/10.1080/15504263.2017.1319585>.
14. Cinciripini PM, Karam-Hage M. Randomised controlled trial: Study suggests varenicline safe and effective among adults with stable depression. *Evid Based Med* 2014; 19(3): 92. <https://dx.doi.org/10.1136/eb-2013-101619>.
15. Coleman T. Nicotine replacement therapy in pregnancy: Use or avoid? *Journal of The Royal Society for the Promotion of Health* 2005; 125(5): 210-211. <https://dx.doi.org/10.1177/146642400512500509>.
16. Coleman T, Cooper S, Thornton JG et al. A randomized trial of nicotine-replacement therapy patches in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2012; 67(7): 387-388. <https://dx.doi.org/10.1097/OGX.0b013e31825fd62b>.
17. Cosci F, Corlando A, Fornai E et al. Nicotine dependence, psychological distress and personality traits as possible predictors of smoking cessation. Results of a double-blind study with nicotine patch. *Addict Behav* 2009; 34(1): 28-35. <https://dx.doi.org/10.1016/j.addbeh.2008.08.003>.

18. David SP, Munafo MR, Murphy MF et al. The serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphism and treatment response to nicotine patch: follow-up of a randomized controlled trial. *Nicotine Tob Res* 2007; 9(2): 225-231.  
<https://dx.doi.org/10.1080/14622200601078566>.
19. Ebbert JO, Hughes JR, West RJ. Effect of varenicline on smoking cessation through smoking reduction: A randomized clinical trial. *J Vasc Surg* 2015; 61(6): 1654.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2015.04.415>.
20. Fagerstrom KO. Effects of nicotine chewing gum and follow-up appointments in physician-based smoking cessation. *Prev Med* 1984; 13(5): 517-527.  
[https://dx.doi.org/10.1016/0091-7435\(84\)90020-3](https://dx.doi.org/10.1016/0091-7435(84)90020-3).
21. Fatemi SH, Stary JM, Hatsukami DK et al. A double-blind placebo-controlled cross over trial of bupropion in smoking reduction in schizophrenia. *Schizophr Res* 2005; 76(2-3): 353-356. <https://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2005.02.021>.
22. Fatemi SH, Yousefi MK, Kneeland RE et al. Antismoking and potential antipsychotic effects of varenicline in subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder: a double-blind placebo and bupropion-controlled study. *Schizophr Res* 2013; 146(1-3): 376-378.  
<https://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2013.02.015>.
23. Gnanasegaram SA, Stanciu CN, Ahmed S. Helping patients quit smoking: Lessons from the EAGLES trial. *Current Psychiatry* 2018; 17(6): e4-e6.
24. Goldberg JF. Efficacy of varenicline for smoking cessation in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2014; 75(7): 773-774. <https://dx.doi.org/10.4088/JCP.14com09103>.
25. Gould GS, McEwen A. An intensive smoking intervention for pregnant aboriginal and torres strait islander women: A randomised controlled trial. *Med J Aust* 2013; 198(1): 23.  
<https://dx.doi.org/10.5694/mja12.11221>.
26. Hall SM, Killen JD. Psychological and pharmacological approaches to smoking relapse prevention. *NIDA Research Monograph Series* 1984; (53): 131-143.
27. Hand S, Edwards S, Campbell IA et al. Controlled trial of three weeks nicotine replacement treatment in hospital patients also given advice and support. *Thorax* 2002; 57(8): 715-718. <https://dx.doi.org/10.1136/thorax.57.8.715>.
28. Hatsukami D, Mooney M, Murphy S et al. Effects of high dose transdermal nicotine replacement in cigarette smokers. *Pharmacol Biochem Behav* 2007; 86(1): 132-139.
29. Hays JT, Croghan IT, Baker CL et al. Changes in health-related quality of life with smoking cessation treatment. *Eur J Public Health* 2012; 22(2): 224-229.  
<https://dx.doi.org/10.1093/eurpub/ckq137>.

30. Hjalmarson AI. Effects of nicotine chewing gum on smoking cessation in routine clinical use. *Br J Addict* 1985; 80(3): 321-324.
31. Jackson PH, Stapleton JA, Russell MAH et al. Nicotine gum use and outcome in a general practitioner intervention against smoking. *Addict Behav* 1989; 14: 335-341.
32. Jensen EJ, Schmidt E, Pedersen B et al. Effect on smoking cessation of silver acetate, nicotine and ordinary chewing gum. Influence of smoking history. *Psychopharmacology (Berl)* 1991; 104(4): 470-474. <https://dx.doi.org/10.1007/bf02245651>.
33. Jensen EJ, Schmidt E, Pedersen B et al. The effect of nicotine, silver acetate, and placebo chewing gum on the cessation of smoking. The influence of smoking type and nicotine dependence. *Int J Addict* 1991; 26(11): 1223-1231. <https://dx.doi.org/10.3109/10826089109062156>.
34. Kistler CE, Goldstein AO. The risk of adverse cardiovascular events from varenicline balanced against the benefits in mortality from smoking cessation. *Nicotine Tob Res* 2012; 14(12): 1391-1393. <https://dx.doi.org/10.1093/ntr/nts028>.
35. Koegelenberg CF. Efficacy of varenicline combined with nicotine replacement therapy vs varenicline alone for smoking cessation: A randomized clinical trial. [German]. *Zeitschrift fur Gefassmedizin* 2014; 11(3): 26.
36. Liu X, Li R, Lanza ST et al. Understanding the role of cessation fatigue in the smoking cessation process. *Drug Alcohol Depend* 2013; 133(2): 548-555. <https://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2013.07.025>.
37. Marotta F, DiPaolo A, Adib R. Chantix (Varenicline). *Journal of Asthma and Allergy Educators* 2013; 4(2): 85-86. <https://dx.doi.org/10.1177/2150129713480886>.
38. Murray RP, Bailey WC, Daniels K et al. Safety of nicotine polacrilex gum used by 3,094 participants in the Lung Health Study. Lung Health Study Research Group. *Chest* 1996; 109(2): 438-445. <https://dx.doi.org/10.1378/chest.109.2.438>.
39. O'Dowd A. New non-nicotine drug to help smoking cessation efforts. *Nurs Times* 2007; 103(24): 23-24.
40. Ockene J, Salmoirago Blotcher E. Varenicline for smoking cessation in patients with coronary heart disease. *Circulation* 2010; 121(2): 188-190.
41. Paoletti P, Tonnesen P, Rodriguez Roisin R. CEASE (Collaborative European Anti-Smoking Evaluation). A challenging multicenter trial organized by the European Respiratory Society. *Chest* 1993; 103(5): 1317-1319. <https://dx.doi.org/10.1378/chest.103.5.1317>.
42. Rankin KV, Jones DL. Treatment of nicotine dependence with Chantix (varenicline). *Tex Dent J* 2011; 128(5): 457-461.



43. Richmond RL, Harris K, de Almeida Neto A. The transdermal nicotine patch: results of a randomised placebo-controlled trial. *Med J Aust* 1994; 161(2): 130-135.  
<https://dx.doi.org/10.5694/j.1326-5377.1994.tb127344.x>.
44. Richmond RL, Kehoe L, de Almeida Neto AC. Three year continuous abstinence in a smoking cessation study using the nicotine transdermal patch. *Heart* 1997; 78(6): 617-618.  
<https://dx.doi.org/10.1136/hrt.78.6.617>.
45. Richmond RL, Kehoe L, de Almeida Neto AC. Effectiveness of a 24-hour transdermal nicotine patch in conjunction with a cognitive behavioural programme: one year outcome. *Addiction* 1997; 92(1): 27-31.
46. Richmond RL, Makinson RJ, Kehoe LA et al. One-year evaluation of three smoking cessation interventions administered by general practitioners. *Addict Behav* 1993; 18(2): 187-199. [https://dx.doi.org/10.1016/0306-4603\(93\)90049-f](https://dx.doi.org/10.1016/0306-4603(93)90049-f).
47. Riemann K, Troschke VJ. Nicotine patches - Experiences with a new method for smoking-cessation. [German]. *Med Welt* 1992; 43(10): 867-871.
48. Russell MA, Merriman R, Stapleton J et al. Effect of nicotine chewing gum as an adjunct to general practitioner's advice against smoking. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 287(6407): 1782-1785. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.287.6407.1782>.
49. Smith SD. A shot at quitting. *Minn Med* 2006; 89(9): 9-10.
50. Sofuoglu M, Duffey D, Mooney ME. Varenicline increases smoking abstinence at 6 months to a year compared with placebo or bupropion; nausea is the most commonly reported adverse effect. *Evid Based Med* 2011; 16(4): 113-114.  
<https://dx.doi.org/10.1136/ebm1200>.
51. Yudkin P, Munafo M, Hey K et al. Effectiveness of nicotine patches in relation to genotype in women versus men: randomised controlled trial. *BMJ* 2004; 328(7446): 989-990.  
<https://dx.doi.org/10.1136/bmj.38050.674826.AE>.

## **Nicht E6**

1. Transdermal nicotine for smoking cessation. Six-month results from two multicenter controlled clinical trials. Transdermal Nicotine Study Group. *JAMA* 1991; 266(22): 3133-3138.
2. Ashare RL, Lerman C, Tyndale RF et al. Sleep Disturbance During Smoking Cessation: Withdrawal or Side Effect of Treatment? *Journal Of Smoking Cessation* 2017; 12(2): 63-70.  
<https://dx.doi.org/10.1017/jsc.2016.11>.
3. Avery N, Kenny AM, Kleppinger A et al. Effects of varenicline, nicotine or placebo on depressive symptoms in postmenopausal smokers. *Am J Addict* 2014; 23(5): 459-465.  
<https://dx.doi.org/10.1111/j.1521-0391.2014.12130.x>.

4. Campbell IA, Prescott RJ, Tjeder-Burton SM. Transdermal nicotine plus support in patients attending hospital with smoking-related diseases: a placebo-controlled study. *Respir Med* 1996; 90(1): 47-51. [https://dx.doi.org/10.1016/s0954-6111\(96\)90244-9](https://dx.doi.org/10.1016/s0954-6111(96)90244-9).
5. Christen AG, McDonald JL Jr, Olson BL et al. Efficacy of nicotine chewing gum in facilitating smoking cessation. *J Am Dent Assoc* 1984; 108(4): 594-597. <https://dx.doi.org/10.14219/jada.archive.1984.0387>.
6. Daughton DM, Fortmann SP, Glover ED et al. The smoking cessation efficacy of varying doses of nicotine patch delivery systems 4 to 5 years post-quit day. *Prev Med* 1999; 28(2): 113-118. <https://dx.doi.org/10.1006/pmed.1998.0391>.
7. Davidson M, Epstein M, Burt R et al. Efficacy and safety of an over-the-counter transdermal nicotine patch as an aid for smoking cessation. *Arch Fam Med* 1998; 7(6): 569-574. <https://dx.doi.org/10.1001/archfami.7.6.569>.
8. Foulds J, Stapleton J, Hayward M et al. Transdermal nicotine patches with low-intensity support to aid smoking cessation in outpatients in a general hospital. A placebo-controlled trial. *Arch Fam Med* 1993; 2(4): 417-423. <https://dx.doi.org/10.1001/archfami.2.4.417>.
9. Garza D, Murphy M, Tseng LJ et al. A double-blind randomized placebo-controlled pilot study of neuropsychiatric adverse events in abstinent smokers treated with varenicline or placebo. *Biol Psychiatry* 2011; 69(11): 1075-1082. <https://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.12.005>.
10. Ginsberg JP, Klesges RC, Johnson KC et al. The relationship between a history of depression and adherence to a multicomponent smoking-cessation program. *Addict Behav* 1997; 22(6): 783-787. [https://dx.doi.org/10.1016/s0306-4603\(97\)00018-x](https://dx.doi.org/10.1016/s0306-4603(97)00018-x).
11. Gottlieb AM, Killen JD, Marlatt GA et al. Psychological and pharmacological influences in cigarette smoking withdrawal: effects of nicotine gum and expectancy on smoking withdrawal symptoms and relapse. *J Consult Clin Psychol* 1987; 55(4): 606-608. <https://dx.doi.org/10.1037/0022-006x.55.4.606>.
12. Hughes JR, Gulliver SB, Amori G et al. Effect of instructions and nicotine on smoking cessation, withdrawal symptoms and self-administration of nicotine gum. *Psychopharmacology (Berl)* 1989; 99(4): 486-491. <https://dx.doi.org/10.1007/bf00589896>.
13. Hurt RD, Lauger GG, Offord KP et al. Nicotine-replacement therapy with use of a transdermal nicotine patch--a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 1990; 65(12): 1529-1537. [https://dx.doi.org/10.1016/s0025-6196\(12\)62186-7](https://dx.doi.org/10.1016/s0025-6196(12)62186-7).
14. Jalali F, Afshari R, Babaei A et al. Comparing Motivational Interviewing-Based Treatment and its combination with Nicotine Replacement Therapy on smoking cessation in prisoners: a randomized controlled clinical trial. *Electronic Physician* 2015; 7(6): 1318-1324. <https://dx.doi.org/10.14661/1318>.

15. Kapur B, Hackman R, Selby P et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of nicotine replacement therapy in pregnancy. *Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental* 2001; 62(4): 274-278. <https://dx.doi.org/10.1016/s0011-393x%2801%2980011-4>.
16. Leischow SJ, Hill A, Cook G. The effects of transdermal nicotine for the treatment of hispanic smokers. *Am J Health Behav* 1996; 20(5): 304-311.
17. Malcolm RE, Sillett RW, Turner JA et al. The use of nicotine chewing gum as an aid to stopping smoking. *Psychopharmacology (Berl)* 1980; 70(3): 295-296. <https://dx.doi.org/10.1007/bf00427889>.
18. Mooney ME, Poling J, Gonzalez G et al. Preliminary study of buprenorphine and bupropion for opioid-dependent smokers. *Am J Addict* 2008; 17(4): 287-292. <https://dx.doi.org/10.1080/10550490802138814>.
19. Tidey JW, Rohsenow DJ, Kaplan GB et al. Effects of smoking abstinence, smoking cues and nicotine replacement in smokers with schizophrenia and controls. *Nicotine Tob Res* 2008; 10(6): 1047-1056.
20. Weiner E, Ball MP, Buchholz AS et al. Bupropion sustained release added to group support for smoking cessation in schizophrenia: A new randomized trial and a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2012; 73(1): 95-102. <https://dx.doi.org/10.4088/JCP.10m06143gre>.
21. Weiner E, Buchholz A, Coffay A et al. Varenicline for smoking cessation in people with schizophrenia: a double blind randomized pilot study. *Schizophr Res* 2011; 129(1): 94-95. <https://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2011.02.003>.

#### **Nicht E7**

1. Clavel-Chapelon F, Paoletti C, Benhamou S. A randomised 2 x 2 factorial design to evaluate different smoking cessation methods. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1992; 40(3): 187-190.
2. Daughton DM, Heatley SA, Prendergast JJ et al. Effect of transdermal nicotine delivery as an adjunct to low-intervention smoking cessation therapy. A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Monaldi Mal Torace* 1992; 47(1-6): 17-29.
3. Hong H, Wang W, Chen L. Study on effect of 5A intervention method combined with varenicline for smoking cessation of COPD patients in stable stage. *Chinese nursing research* 2015; 29(2c): 667-670. <https://dx.doi.org/10.3969/j.issn.1009-6493.2015.06.009>.
4. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA et al. A controlled trial of sustained - Release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *Rev Port Pneumol* 2001; 7(2): 161-163.
5. Lin HN. The effectiveness of nicotine patch for smoking cessation. *Chinese psychiatry* 1996; 10: 223-233.

6. Nebot M, Cabezas C, Oller M et al. Medical counseling, nursing counseling, and nicotine chewing gum for smoking cessation in primary care. *Med Clin (Barc)* 1990; 95(2): 57-61.
7. Onizawa S, Taniguchi H, Nozu T et al. Sustainable efficacy of oral varenicline for smoking cessation. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2010; 48(11): 791-796.
8. Orsel O, Orsel S, Alpar S et al. The comparison of nicotine replacement therapy and behavioral education in smoking cessation: a study of naturalistic follow-up. *Tuberk Toraks* 2005; 53(4): 354-361.
9. Quilez Garcia C, Hernando Arizaleta L, Rubio Diaz A et al. Smoking addiction treatment with nicotine chewing gum in primary health care. Double blind study. *Rev Clin Esp* 1993; 192(4): 157-161.
10. Roto P, Ojala A, Sundman K et al. Nicotine chewing gum in the treatment of smoking. *Suom Laakaril* 1987; 42(35): 3445-3448.
11. Roto P, Ojala A, Sundman K et al. Nicotine gum and withdrawal from smoking. *Suom Laakaril* 1987; 36: 3445-3448.
12. Salvador Llivina T, Marin Tuya D, Gonzalez Quintana G et al. Smoking cessation: effectiveness of nicotine containing chewing gum. A double blind trial. *Med Clin (Barc)* 1988; 90(16): 646-650.

#### **Nicht E8**

1. Stop-smoking products increase quit rate for smokers who need to quit the most. *S Afr Med J* 2005; 95(4): 221.
2. Allam MF. Transdermal nicotine in PD: A randomized, double-blind, placebo-controlled study [2](multiple letters). *Neurology* 2002; 58(7): 1133.  
<https://dx.doi.org/10.1212/WNL.58.7.1133-a>.
3. Atkinson E, Hotham L, Baghurst P. Nicotine replacement therapy as an adjunct to smoking cessation counselling in pregnancy - a randomised study to evaluate efficacy in an antenatal clinic setting. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003; 43: 175-187.
4. Batra A, Haustein KO, Friederich HM et al. Controlled smoking reduction - results of a placebo-kontrolled smoking reduction study with nicotine chewing gum. *Verhaltenstherapie* 2003; 13(Suppl 1): 5.
5. Binnie V, McHugh S, MacPherson L et al. Dental hygienists' delivery of smoking cessation advice: 6-month outcomes. *J Dent Res* 2006; 85(Spec Iss C).
6. Bohadana A, Nilsson F, Martinet Y. Nicotine inhaler and nicotine patch: a combination therapy for smoking cessation. *Nicotine Tob Res* 1999; 1(2): 189.

7. Bolcskei PL, Dressler S, Meier Lammermann E. Smoking withdrawal - Treatment effects under a combination of psychologic group therapy and transdermal nicotine application. *Atemwegs- und Lungenkrankheiten* 1990; 16: 15-18.
8. Campbell IA, Prescott RJ, Tjeder Burton SM. Advice and support plus transdermal nicotine or placebo in hospital patients with smoking-related diseases. *Journal of Smoking Related Disorders* 1994; 5(Suppl 1): 314.
9. Carpenter MJ, Alberg AJ, Gray KM et al. Motivating the unmotivated for health behavior change: a randomized trial of cessation induction for smokers. *Clin Trials* 2010; 7(2): 157-166. <https://dx.doi.org/10.1177/1740774510361533>.
10. Carson K, Brinn M, Peters M et al. Superiority of a course of varenicline tartrate plus counselling over counselling alone for smoking cessation: a 24-month randomised controlled trial for in patients. *Respirology* 2016; 21(Suppl 2): 45.
11. Chahal AS, Kishan J, Dhillon A. A comparative study of the role of physician advice and nicotine replacement therapy in smoking cessation. *Chest* 2005; 128(4): 386s.
12. Cho HJ, Tsai ST, Kim CH et al. Efficacy and safety of varenicline, a selective A4 $\beta$ 2 nicotine acetylcholine receptor partial agonist, for smoking cessation in Asian smokers. *Respirology* 2007; 12(Suppl 4): A158.
13. Dale LC, Glover ED, Sachs DP et al. Bupropion for smoking cessation : predictors of successful outcome. *Chest* 2001; 119(5): 1357-1364. <https://dx.doi.org/10.1378/chest.119.5.1357>.
14. Daughton DM, Heatley SA, Prendergast JJ et al. Effect of transdermal nicotine delivery as an adjunct to low-intervention smoking cessation therapy. A randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Ann Intern Med* 1991; 115(6 SUPPL. 2): 51.
15. Eden Evins A, Alpert JE, Pava J et al. A double blind placebo controlled trial of bupropion added to nicotine patch and cognitive behavioral therapy in smokers with current or past unipolar depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30(Suppl 1): S91.
16. Eisenberg MJ, Grandi SM, Gervais A et al. Bupropion for smoking cessation in patients hospitalized with acute myocardial infarction: A randomized, placebo-controlled trial. *Can J Cardiol* 2011; 27(5 suppl 1): S344.
17. Fee WM, Stewart MJ. A controlled trial of nicotine replacement therapy in a smoking withdrawal clinic. *Rehabilitation - Präventivmedizin Physikalische Medizin Sozialmedizin* 1980; 33(1-4): 9.
18. Ferry LH, Burchette RJ. Efficacy of bupropion for smoking cessation in non depressed smokers. *J Addict Dis* 1994; 13(4): 249.

19. Ferry LH, Robbins AS, Scariati PD. Enhancement of smoking cessation using the antidepressant bupropion hydrochloride. *Circulation* 1992; 86(4 Suppl 1): I-671.
20. Gratiou C, Francis K, Maragianni Z et al. Bupropion treatment and cognitive behavioural therapy in a smoking cessation program. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl 33): 12s.
21. Grimaldi B. Results of the first randomized controlled trial of nicotine chewing gum (Nicoret) for smoking cessation. *Therapie* 1988; 43(6): 514.
22. Haggstram FM, Chatkin JM, Sussenbach VE et al. A controlled trial of nortriptyline or sustained release bupropion for smoking cessation. *Eur Respir J* 2004; 24(Suppl 48): 462s.
23. Hartman N, Jarvik ME, Wilkins JN. Reduction of cigarette smoking by use of a nicotine patch. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46(3): 289.  
<https://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.1989.01810030095014>.
24. Haustein KO, Batra A, Landfeldt B et al. The effect of short-term or long-term reduction on smoking cessation; results from a placebo controlled smoking reduction study with the nicotine gum. *Nicotine Tob Res* 2003; 5(2): 278.
25. Hurt RD, Glover ED, Sachs DPL et al. Bupropion for smoking cessation: A double-blind, placebo-controlled dose response trial. *J Addict Dis* 1996; 15: 137.
26. Kane KY, Ellis MR. Bupropion or patch for smoking cessation? *J Fam Pract* 1999; 48(6): 419.
27. Kornitzer M, Boutsen M, Thijs J et al. Efficiency and safety of combined use of nicotine patches and nicotine gum in smoking cessation: a placebo controlled double-blind trial. *Eur Respir J* 1993; 6(Suppl 17): 630s.
28. Lifrak P, Gariti P, Alterman A et al. Combining individual relapse prevention counseling with a transdermal nicotine patch for smoking cessation. *J Addict Dis* 1994; 13(4): 251.
29. Manjunath BC, Kumar A, Piplani A et al. Effectiveness of smoking cessation interventions: a randomized controlled trial. *J Dent Res* 2017; 96(Spec Iss C).
30. McAfee T, Zbikowski SM, Bush T et al. The effectiveness of bupropion SR and phone counseling for light and heavy smokers. *Nicotine Tob Res* 2004; 6(4): 721.
31. McHugh S, Binnie V, MacPherson L et al. Prediction of 6-month outcomes in a smoking cessation trial. *J Dent Res* 2006; 85(Spec Iss C).
32. Meier Lammermann E, Mayer M, Boleski PL. Combination of transdermal nicotine substitution and behavioural group therapy in smoking cessation. *Eur Respir J* 1990; 3(suppl 10): 168s.
33. Molyneux A, Lewis S, McNeill A et al. A clinical trial of the effect of minimal intervention counselling or counselling with nicotine replacement therapy (NRT) on smoking cessation in hospital inpatients - one year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(Suppl 8): B18.

34. Molyneux A, Lewis S, McNeill S et al. A clinical trial of the effect of minimal intervention, counselling, or counselling with nicotine replacement therapy (NRT) on smoking cessation in hospital inpatients. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(5 Suppl): A357.
35. Muller P, Abelin T, Ehram R et al. The use of transdermal nicotine in smoking cessation. *Lung* 1990; 168 Suppl: 445-453. <https://dx.doi.org/10.1007/bf02718163>.
36. Muramoto ML, Leischow S, Cook G et al. Effectiveness of over-the-counter transdermal nicotine for smoking reduction. *Nicotine Tob Res* 1999; 1(2): 107.
37. Nakamura M, Abe M, Ohkura M et al. Efficacy of Varenicline for Cigarette Reduction Before Quitting in Japanese Smokers: A Subpopulation Analysis of the Reduce to Quit Trial. *Clin Ther* 2017; 39(4): 863-872. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.03.007>.
38. Nocerino MC, Resta O, Spagnolo P et al. Efficacy of bupropion SR in a smoking cessation program for heavy smokers: preliminary results. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl 33): 167s.
39. Ockene I, Salmoirago Blotcher E. Varenicline for smoking cessation on patients with coronary heart disease. *Circulation* 2010; 121: 188-190.
40. Oncken C, Watsky E, Reeves K et al. Efficacy and safety of the novel selective nicotinic receptor partial agonist varenicline for smoking cessation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45(3 Suppl A): 381a.
41. Paoletti P, Maggiorelli F, Fornai E et al. A randomised clinical trial on smoking cessation using different doses of transdermal nicotine replacement. *Eur Respir J* 1993; 6(Suppl 17): 630s.
42. Pfizer. Efficacy and Safety of Varenicline in Smokers With Cardiovascular Disease Who Wish to Quit Smoking [online]. 2017 [Zugriff: 26.09.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00282984>.
43. Piplani A, Manjunath BC, Kumar A et al. Effectiveness of smoking cessation interventions: a randomized controlled trial. *J Dent Res* 2017; 96(Spec Iss A).
44. Ray LA, Courtney KE, London ED et al. Medications for heavy drinking smokers: Singular and combined effects of varenicline and naltrexone. *Alcohol Clin Exp Res* 2012; 36: 366a.
45. Rigotti N, Thorndike A, Regan S et al. Safety and efficacy of bupropion for smokers hospitalized with acute cardiovascular disease. *Nicotine Tob Res* 2005; 7(4): 682.
46. Scharfenberg G, Benndorf S, Kempe G. [Cytisine (Tabex) as a pharmaceutical aid in stopping smoking]. *Dtsch Gesundheitsw* 1971; 26(10): 463-465.
47. Schneider NG, Olmstead R, Nilsson F et al. Efficacy of a nicotine inhaler in smoking cessation: A double-blind, placebo-controlled trial. *Addiction (Abingdon, England)* 1997; 92: 630.

48. Selby P, Ainslie M, Stepner N et al. Sustained-release bupropion (Zybanr) is effective in the re-treatment of relapsed adult smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(7): A47.
49. Spiegel PL. Bupropion hydrochloride sustained release (SR) is an effective and well tolerated aid to smoking cessation in smokers with cardiovascular disease - a multicountry study. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl 33): 12s.
50. Tashkin DP, Kanner RE, Bailey WC et al. A multicenter evaluation of the effects of bupropion hydrochloride sustained release tablets (BUP SR) versus placebo in a population of smokers with chronic obstructive plmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 2000; 16(Suppl 31): 187s.
51. Tashkin DP, Kanner RE, Bailey WC et al. A multicenter evaluation fo the effects of bupropion hydrochloride sustained release tablets (BUP SR) versus in a population of smokers with chronic obstructie plmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 2000; 16(Suppl 31): 187s.
52. Tashkin DP, Kanner RE, Bailey WC et al. The smoking cessation of bupropion hydrochloride sustained release tablets (BUP SR) versus placebo (PBO) in smokers with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with respect to age, gender, pack-year history and COPD severity. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl 33): 192s.
53. Tonstad S. Smoking cessation efficacy and safety of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist. *J Cardiovasc Nurs* 2006; 21(6): 433-436.  
<https://dx.doi.org/10.1097/00005082-200611000-00004>.
54. Weinberger AH, Vessicchio JC, Sacco KA et al. A preliminary study of sustained-release bupropion for smoking cessation in bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28(5): 584-587. <https://dx.doi.org/10.1097/JCP.0b013e318184ba3c>.
55. Wisborg K, Henriksen TB, Jespersen LB et al. Nicotine patches for pregnant smokers: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 967-971.
56. Zikos A, Molter GDO, Romovacek M et al. Comparison of nicotine gum, clonidine and no medication in a multidisciplinary smoking cessation program. *Chest* 1991; 100: 4s.



**A7 Fragestellungen 1 und 5: potenziell relevante Studien**

Tabelle 84: Potenziell relevante Studien zu Bupropion und Kombinationen (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Verfügbare Dokumente			
	Vollpublikation (in Fachzeit- schriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	Studienbericht aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)	Sonstige Dokumente
<b>Fragestellung 1 – Bupropion</b>				
A3051028	ja [173,184]	ja [89] / nein	ja [56]	ja [183]
A3051036	ja [174,185]	ja [90] / nein	ja [57]	ja [183]
Abdelghany 2022	ja [65]	ja [143] / ja [143]	nein	nein
Ahluwalia 2002	ja [315]	nein	nein	nein
AK1A4010	nein	nein	nein <sup>a</sup>	nein
AK1A4013	nein	nein	nein <sup>a</sup>	nein
Aubin 2004	ja [316]	nein	nein	nein
Brown 2007	ja [317]	nein	nein	nein
Cinciripini 2013	ja [51]	ja [120] / ja [120]	nein	nein
Cinciripini 2018	ja [52]	ja [121] / ja [121]	nein	nein
Collins 2004	ja [318]	ja [319] / nein	nein	nein
Dalsgareth 2004	ja [320]	nein	nein	nein
EAGLES / CATS (A3051123/A3051148)	ja [203-210]	ja [124-127] / ja [124-127]	ja [27,28]	ja [183]
Fossati 2007	ja [321]	nein	nein	nein
George 2002	ja [322]	nein	nein	nein
Gepner 2011 / Piper 2009	ja [247,248]	ja [145] / ja [145]	nein	nein
Gonzales 2001	ja [323]	nein	nein	nein
Haggstram 2006	ja [324]	nein	nein	nein
Hall 2002	ja [325]	nein	nein	nein
Holt 2005	ja [326]	nein	nein	nein
Hurt 1997	ja [327]	nein	nein	nein
Jorenby 1999	ja [72,266]	nein	nein	nein
Joyce 2008	ja [267]	nein	nein	nein
McCarthy 2008	ja [328]	ja [329] / ja [329]	nein	nein
Nides 2006	ja [330]	nein	nein	nein
Patterson 2008	ja [331]	nein	nein	nein
Piper 2007	ja [332]	ja [333] / nein	nein	nein
Planer 2011	ja [334]	nein	nein	nein
Rigotti 2006	ja [335,336]	ja [337] / nein	nein	nein
RM1996/00197/01	nein	nein	nein <sup>a</sup>	nein

Tabelle 84: Potenziell relevante Studien zu Bupropion und Kombinationen (mehrseitige Tabelle)

Studie	Verfügbare Dokumente			
	Vollpublikation (in Fachzeit- schriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	Studienbericht aus Herstellerunterlagen (nicht öffentlich zugänglich)	Sonstige Dokumente
Rovina 2009	ja [338]	nein	nein	nein
Siddiqi 2013	ja [339]	nein	nein	nein
Simon 2009	ja [340]	nein	nein	nein
SMK20001	nein	nein	nein <sup>a</sup>	nein
Tashkin 2001	ja [341]	nein	nein	nein
THRS/95/0006	nein	nein	nein <sup>a</sup>	nein
Tonnesen 2003	ja [342]	nein	nein	nein
Tonstad 2003	ja [343]	nein	nein	nein
Uyar 2007	ja [305]	nein	nein	nein
Van Schayck 2009	ja [344]	nein	nein	nein
Zellweger 2005	ja [345]	nein	nein	nein
ZESCA	ja [346,347]	ja [348,349] / ja [348]	nein	nein
ZYB30009	nein	nein	nein <sup>a</sup>	nein
ZYB30011	nein	nein	nein <sup>a</sup>	nein
ZYB40001	nein	nein	nein <sup>a</sup>	nein
ZYB40003	nein	nein	nein <sup>a</sup>	nein
ZYB40011	nein	nein	nein <sup>a</sup>	nein
ZYB40014	nein	nein	nein <sup>a</sup>	nein
ZYB40017	nein	nein	nein <sup>a</sup>	nein
ZYB40030	nein	nein	nein <sup>a</sup>	nein
ZYBF4001	nein	nein	nein <sup>a</sup>	nein
<b>Fragestellung 5 – Kombinationen</b>				
Abdelghany 2022	ja [65]	ja [143] / ja [143]	nein	nein
Cinciripini 2018	ja [52]	ja [121] / ja [121]	nein	nein
Gepner 2011 / Piper 2009	ja [247,248]	ja [145] / ja [145]	nein	nein
Jorenby 1999	ja [72,266]	nein	nein	nein
Piper 2007	ja [332]	ja [333] / nein	nein	nein
RM1996/00197/01	nein	nein	nein <sup>a</sup>	nein
a. Zu dieser Studie wurden Herstellerunterlagen angefordert, allerdings hat der Hersteller diese nicht zur Verfügung gestellt, siehe Abschnitt 4.2. Die Studienrelevanz konnte in diesen Fällen nicht geprüft werden.				

## A8 Suchstrategien

### A8.1 Bibliografische Datenbanken

#### Suche nach systematischen Übersichten

##### 1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to May 03, 2022

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [350] – High specificity strategy

#	Searches
1	exp Tobacco Smoking/
2	exp "Tobacco Use"/
3	(smoking or ((tobacco or nicotine) adj1 ("use" or dependenc* or addiction))).ti,ab.
4	or/1-3
5	(bupropion* or cytisine* or varenicline*).mp.
6	nicotine/ and (exp Smoking Cessation/ or ("drug therapy" or "therapeutic use" or therapy).fs.)
7	nicotine*.ti.
8	(nicotine adj2 (patch* or gum or nasal spray or lozenge* or tablet* or sublingual or inhal* or replacement)).ab,ti. or (nicotine adj3 therap*).ti,ab.
9	or/5-8
10	and/4,9
11	Cochrane database of systematic reviews.jn.
12	(search or MEDLINE or systematic review).tw.
13	meta analysis.pt.
14	or/11-13
15	14 not (exp animals/ not humans.sh.)
16	and/10,15
17	16 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.
18	..l/ 17 yr=2015-Current

## 2. International HTA Database

*Suchoberfläche: INAHTA*

#	Searches
1	"Tobacco Use"[mhe]
2	(smoking OR ((tobacco OR nicotine) AND (use OR dependenc* OR addiction)))[Title] OR (smoking OR ((tobacco OR nicotine) AND (use OR dependenc* OR addiction)))[abs]
3	#2 OR #1
4	bupropion* OR cytisine* OR nicotine* OR varenicline*
5	#4 AND #3
6	* FROM 2015 TO 2022
7	#6 AND #5

### Suche nach Primärstudien

#### 1. MEDLINE

*Suchoberfläche: Ovid*

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to August 23, 2022

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [351] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	Smoking/
2	Tobacco Use Disorder/
3	(smoking or smokers).ti,ab.
4	or/1-3
5	(bupropion* or cytisine* or varenicline*).mp.
6	nicotine/ and ("administration & dosage" or "therapeutic use").fs.
7	(nicotine adj3 (chewing or gum* or inhaler* or lozenge* or patch* or polacrilex or replacement* or spray* or sublingual or transdermal)).ti,ab,kf.
8	or/5-7
9	randomized controlled trial.pt.
10	controlled clinical trial.pt.
11	(randomized or placebo or randomly).ab.
12	clinical trials as topic.sh.
13	trial.ti.
14	or/9-13

#	Searches
15	14 not (exp animals/ not humans.sh.)
16	and/4,8,15
17	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
18	hi.fs. or case report.mp.
19	or/17-18
20	16 not 19
21	20 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.

### Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations August 23, 2022

#	Searches
1	(smoking or smokers).ti,ab.
2	(bupropion* or cytisine* or varenicline*).mp.
3	(nicotine adj3 (chewing or gum* or inhaler* or lozenge* or patch* or polacrilex or replacement* or spray* or sublingual or transdermal)).ti,ab,kf.
4	or/2-3
5	(clinical trial* or random* or placebo).ti,ab.
6	trial.ti.
7	or/5-6
8	and/1,4,7
9	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
10	hi.fs. or case report.mp.
11	or/9-10
12	8 not 11
13	12 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.

## 2. Embase

*Suchoberfläche: Ovid*

- Embase 1974 to 2022 August 23

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Wong [350] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	exp smoking/
2	tobacco dependence/
3	(smoking or smokers).ti,ab.
4	or/1-3
5	(bupropion* or cytisine* or varenicline*).mp.
6	nicotine replacement therapy/ or nicotine gum/ or nicotine patch/ or nicotinic agent/ or nicotine lozenge/
7	nicotine/ and (chewing gum/ or transdermal patch/ or smoking cessation/)
8	(nicotine adj3 (chewing or gum* or inhaler* or lozenge* or patch* or polacrilex or replacement* or spray* or sublingual or transdermal)).mp.
9	or/5-8
10	(random* or double-blind*).tw.
11	placebo*.mp.
12	or/10-11
13	and/4,9,12
14	13 not medline.cr.
15	14 not (exp animal/ not exp human/)
16	15 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
17	16 not ((afrikaans or albanian or arabic or armenian or azerbaijani or basque or belorussian or bosnian or bulgarian or catalan or chinese or croatian or czech or danish or dutch or english or esperanto or estonian or finnish or french or gallegan or georgian or german or greek or hebrew or hindi or hungarian or icelandic or indonesian or irish gaelic or italian or japanese or korean or latvian or lithuanian or macedonian or malay or norwegian or persian or polish or polyglot or portuguese or pushto or romanian or russian or scottish gaelic or serbian or slovak or slovene or spanish or swedish or thai or turkish or ukrainian or urdu or uzbek or vietnamese) not (english or german)).lg.

### 3. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 7 of 12, July 2022

#	Searches
#1	[mh ^"Smoking"]
#2	[mh ^"Tobacco Use Disorder"]
#3	(smoking or smokers):ti,ab
#4	#1 or #2 or #3
#5	(bupropion* or cytisine* or varenicline*):ti,ab,kw
#6	[mh ^"nicotine"] and [mh /ad,tu]
#7	(nicotine near/3 (chewing or gum* or inhaler* or lozenge* or patch* or polacrilex or replacement* or spray* or sublingual or transdermal)):ti,ab
#8	#5 or #6 or #7
#9	#4 and #8
#10	#9 not (*clinicaltrial*gov* or *trialsearch*who* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so
#11	#10 not ((language next (afr or ara or aze or bos or bul or car or cat or chi or cze or dan or dut or es or est or fin or fre or gre or heb or hrv or hun or ice or ira or ita or jpn or ko or kor or lit or nor or peo or per or pol or por or pt or rom or rum or rus or slo or slv or spa or srp or swe or tha or tur or ukr or urd or uzb)) not (language near/2 (en or eng or english or ger or german or mul or unknown)))
#12	#11 in Trials

## A8.2 Studienregister

### 1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
(nicotine dependence OR AREA[ConditionSearch] (smoking OR smokers OR tobacco )) AND AREA[InterventionSearch] ( bupropion OR cytisine OR varenicline OR nicotine AND ( chewing OR gum OR inhaler OR lozenge OR patch OR polacrilex OR replacement OR spray OR sublingual OR transdermal ) ) AND AREA[Phase] EXPAND[Term] COVER[FullMatch] ( "Phase 2" OR "Phase 3" OR "Phase 4" OR "Not Applicable" )

## 2. EU Clinical Trials Register

**Anbieter: European Medicines Agency**

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
bupropion* OR cytisine* OR varenicline* OR (nicotine AND (chewing OR gum* OR inhaler* OR lozenge* OR patch* OR polacrilex OR replacement* OR spray* OR sublingual OR transdermal))

## 3. Clinical Trials Information System

**Anbieter: European Medicines Agency**

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
bupropion, cytisine, varenicline, nicotine [Contain any of these terms:]

## 4. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

**Anbieter: World Health Organization**

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
((nicotine AND (addiction OR dependen*)) OR ( smoking OR smokers OR tobacco)) AND (bupropion OR cytisine OR varenicline OR (nicotine AND (chewing OR gum* OR inhaler* OR lozenge* OR patch* OR polacrilex OR replacement* OR spray* OR sublingual OR transdermal)))



### A8.3 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

#### G-BA-Website und IQWiG-Website

*G-BA*

URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>

<b>Suchbegriffe</b>
bupropion, varenicline, vareniclin, cytisine, cytisin
Nikotin, nicotine
Tabakentwöhnung, smoking cessation

*IQWiG*

URL: <https://www.iqwig.de/projekte/projekte-und-ergebnisse/>

<b>Suchbegriffe</b>
bupropion, varenicline, vareniclin, cytisine, cytisin
Nikotin, nicotine
Tabakentwöhnung, smoking cessation

## A9 Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

Im Folgenden sind die Beziehungen der externen Sachverständigen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

### Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Kastaun, Sabrina	ja	nein	ja	ja	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, 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 für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?