



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

Berichtsplan

Auftrag: A22-34
Version: 1.0
Stand: 24.08.2022

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 Auftragsnummer

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

Internet: www.iqwig.de

Schlagwörter

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

Keywords

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	4
3 Projektverlauf	5
4 Methoden	6
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	6
4.1.1 Population.....	6
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	6
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte	7
4.1.4 Studientypen	8
4.1.5 Studiendauer	8
4.1.6 Publikationssprache.....	8
4.1.7 Studiengröße.....	8
4.1.8 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	8
4.1.9 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf	9
4.1.10 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	10
4.2 Informationsbeschaffung	10
4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten.....	10
4.2.2 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien.....	10
4.2.3 Anwendung von Limitierungen auf Datenbankebene.....	12
4.2.4 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung	12
4.3 Informationsbewertung und -synthese	13
4.3.1 Darstellung der Einzelstudien.....	13
4.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse.....	13
4.3.3 Metaanalysen.....	14
4.3.4 Sensitivitätsanalysen	15
4.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	15
4.3.6 Aussagen zur Beleglage	16
5 Literatur	18
Anhang A Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken	21

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung.....	4
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	9
Tabelle 3: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit	17

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
FTZA	Fagerström-Test für Zigarettenabhängigkeit
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
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)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
nAChR	nicotinerger Acetylcholin-Rezeptor
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SÜ	systematische Übersicht
UE	unerwünschtes Ereignis

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]. 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 [4], 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 [5]. Insgesamt verstarben beispielsweise im Jahr 2018 ungefähr 127 000 Menschen in Deutschland an den Folgen des Rauchens [5].

Zum anderen ist im Tabakrauch die primär psychotrope Wirksubstanz Nicotin enthalten. Nicotin ist die entscheidende Substanz für die Entstehung einer Tabakabhängigkeit. Durch die Bindung von Nicotin an nicotinerge Acetylcholin-Rezeptoren (nAChR) vor allem im Gehirn werden Botenstoffe wie Dopamin ausgeschüttet, die ein Wohlgefühl 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 [5].

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 Gesundheitssystem. Zudem entstehen weitere indirekte gesellschaftliche Kosten (z. B. durch Produktivitätsausfälle bzw. Ressourcenverluste) von ca. 67 Milliarden € jährlich [5,6].

Tabakabhängigkeit und Schweregradeinteilung

Der Konsum von Tabak bezeichnet primär ein selbstschädigendes Verhalten und stellt zunächst keine Erkrankung dar [3]. Ein solcher 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 Rauchen mit bestimmten Situationen und Empfindungen in Zusammenhang gebracht [5]. In der Literatur werden die Begriffe der Nikotinabhängigkeit, Tabakabhängigkeit oder Zigarettenabhängigkeit verwendet [7]. Die Einengung auf den Begriff der Nikotinabhängigkeit 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, 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 [3,8]:

- 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] [9]) 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. Da der Grenzwert von 6 oder mehr Punkten 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.

Behandlungsmöglichkeiten der Tabakabhängigkeit

Das primäre Ziel der Behandlung einer Tabakabhängigkeit ist das Erreichen einer vollständigen bzw. dauerhaften Rauchfreiheit [3,4,14]. Wenn rauchende Personen nicht allein aufgrund ihres Willens das Rauchen beenden können, was etwa 3 % bis 5 % der Raucherinnen und Raucher gelingt [15], 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 [16]. 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 [17]. 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 [14,17-19]. 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 [14,17].

Verschiedene systematische Übersichtsarbeiten, wie beispielsweise Cahill 2016, Hartmann-Boyce 2018, Howes 2020 und Thomas 2021 [20-23], 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.

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 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung

Fragestellung	Indikation	Intervention	Vergleichsintervention
1	Raucherinnen und Raucher ≥ 18 Jahre ^a mit schwerer Tabakabhängigkeit	Bupropion	keine medikamentöse Therapie zur Tabakentwöhnung ^b
2	Raucherinnen und Raucher ≥ 18 und ≤ 65 Jahre ^a mit schwerer Tabakabhängigkeit	Cytisin	
3	Raucherinnen und Raucher ≥ 18 Jahre ^a mit schwerer Tabakabhängigkeit	Vareniclin	
4	Raucherinnen und Raucher ≥ 12 Jahre ^a mit schwerer Tabakabhängigkeit	Nicotin ^c	
5	Raucherinnen und Raucher ^d 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 ≥ 12 und < 18 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 Projektverlauf

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 werden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans wurden am 01.07.2022 Betroffene zur Diskussion von patientenrelevanten Endpunkten und relevanten Subgruppen konsultiert.

Der vorliegende Berichtsplan (Version 1.0) wird zur Anhörung gestellt. Hierzu können schriftlich Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de) bekannt gegeben. Stellungnahmen können alle interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgeben. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen. Diese sind ebenfalls auf der Website des IQWiG dargelegt. Kommt es durch die Anhörung zu einer Änderung der Berichtsmethodik, wird ein überarbeiteter Berichtsplan erstellt und veröffentlicht. Die Dokumentation der Anhörung zum Berichtsplan wird auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Auf Basis des Berichtsplans wird die vorläufige Bewertung vorgenommen. Diese wird in einem Vorbericht veröffentlicht, der zur Anhörung gestellt wird. Der Vorbericht wird zusätzlich einem externen Review unterzogen. Im Anschluss an die Anhörung zum Vorbericht erstellt das IQWiG einen Abschlussbericht. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und grundsätzlich 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. An selber Stelle wird auch die Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht veröffentlicht.

Der Zeitplan für alle Arbeitsschritte der Berichterstellung für dieses Projekt ist auf der Website des IQWiG dargelegt.

4 Methoden

Diese Bewertung wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 6.1 [24] erstellt.

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 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).

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 1 in Kapitel 2).

4.1.2 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 Prüfinerventionen im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgt.

4.1.3 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

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.

4.1.4 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 4.1.2 genannten Interventionen und alle in 4.1.3 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.

4.1.5 Studiendauer

Eingeschlossen werden Studien mit einer Mindestdauer von 6 Monaten.

4.1.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

4.1.7 Studiengröße

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

4.1.8 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 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Raucherinnen und Raucher mit schwerer Tabakabhängigkeit (siehe auch Abschnitt 4.1.1) <ul style="list-style-type: none"> ▪ E1.1: Raucherinnen und Raucher ≥ 18 Jahre^a ▪ E1.2: Raucherinnen und Raucher ≥ 18 und ≤ 65 Jahre^a ▪ E1.3: Raucherinnen und Raucher ≥ 18 Jahre^a ▪ E1.4: Raucherinnen und Raucher ≥ 12 Jahre^a ▪ E1.5: Raucherinnen und Raucher (das Einschlusskriterium für das Alter ergibt sich aus den jeweiligen Kombinationen der Wirkstoffe gemäß E2.5)
E2	Prüfintervention: Behandlung mit Bupropion, Cytisin, Nicotin und Vareniclin, auch in Kombination untereinander, zur Tabakentwöhnung (siehe auch Abschnitt 4.1.2) <ul style="list-style-type: none"> ▪ E2.1: Bupropion ▪ E2.2: Cytisin ▪ E2.3: Vareniclin ▪ E2.4: Nicotin^b ▪ E2.5: verschiedene Kombinationen der Wirkstoffe Bupropion, Cytisin, Vareniclin und Nicotin
E3	Vergleichsintervention: keine medikamentöse Therapie zur Tabakentwöhnung ^c (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E5	RCT
E6	Studiendauer: mindestens 6 Monate (siehe auch Abschnitt 4.1.5)
E7	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E8	Vollpublikation verfügbar ^d
<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 ≥ 12 und < 18 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 [25] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [26] 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>	

4.1.9 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.

4.1.10 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.

4.2 Informationsbeschaffung

4.2.1 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 Anhang A. 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 4.2.2).

4.2.2 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 4.2.1), 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

4.2.3 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 [24] 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 [27] sowie Conference Abstract und Conference Review (Embase) [24]. Außerdem enthalten die Suchstrategien Limitierungen auf deutsch- und englischsprachige Publikationen [24] 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.

4.2.4 Selektion relevanter Studien aus der umfassenden Informationsbeschaffung

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 2) 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.

4.3 Informationsbewertung und -synthese

4.3.1 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 4.3.3 bis 4.3.5 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.

4.3.2 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.

4.3.3 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 [28] 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 [29]. 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 4.3.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.3.5).

Abgesehen von den genannten Modellen können in bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung Alternativen wie z. B. das Betabinomialmodell bei binären Daten [30] angewendet werden.

4.3.4 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 eingestuftes Ergebnis 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 4.3.6).

4.3.5 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 4.3.6).

4.3.6 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 3 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 3: 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 ^a	
			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 [24]).						

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.

5 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.
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/076-0061_S3_Rauchen-Tabakabhaengigkeit-Screening-Diagnostik-Behandlung_2021-03.pdf.
4. 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.
5. 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>.
6. 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>.
7. 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>.
8. 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.
9. 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>.
10. 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>.

11. 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>.
12. 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>.
13. 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>.
14. 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.
15. 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>.
16. GSK. Zyban 150 mg Retardtabletten [online]. 2022 [Zugriff: 24.06.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
17. 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>.
18. Aflofarm. Asmoken 1,5 mg Tabletten [online]. 2021 [Zugriff: 24.06.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
19. Pfizer. Champix 0,5 mg/ 1 mg Filmtabletten [online]. 2020 [Zugriff: 24.06.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
20. 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>.
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. 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>.
23. 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>.

24. 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>.
25. 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.
26. 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>.
27. 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>.
28. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. *Methods for Meta-Analysis in Medical Research*. Chichester: Wiley; 2000.
29. 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.
30. 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>.
31. 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.

Anhang A Suchstrategien in bibliografischen 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 [31] – 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